

TC.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ'DE KARDİYAK TROPONİN VE  
BASİTLEŞTİRİLMİŞ PULMONER EMBOLİ AĞIRLIK İNDEKSİ'NİN (sPESI)  
TEDAVİYİ YÖNLENDİRMEDEKİ ROLÜ**

**ROLE OF CARDIAC TROPONIN AND SIMPLIFIED PULMONARY  
THROMBOEMBOLISM SEVERITY INDEX (sPESI) ON PROCESSING OF  
THE TREATMENT OF ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAYRİYE BEKTAŞ AKSOY

TRABZON 2015

T.C  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ'DE KARDİYAK TROPONİN VE  
BASİTLEŞTİRİLMİŞ PULMONER EMBOLİ AĞIRLIK İNDEKSİ'NİN (sPESI)  
TEDAVİYİ YÖNLENDİRMEDEKİ ROLÜ**

**ROLE OF CARDIAC TROPONIN AND SIMPLIFIED PULMONARY  
THROMBOEMBOLISM SEVERITY INDEX (sPESI) ON PROCESSING OF THE  
TREATMENT OF ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAYRİYE BEKTAŞ AKSOY

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SAVAŞ ÖZSU

TRABZON 2015

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1. Akut Pulmoner Embolizm	2
2.1.1. Giriş	2
2.1.2. Akut PTE’de Epidemiyoloji – Mortalite	2
2.1.3. Akut PTE’de Patofizyoloji	3
2.1.4. Akut PTE’de Risk faktörleri	4
2.1.4.1. Hastayla İlgili Risk Faktörleri	4
2.1.4.2. Derin Ven Trombozu (DVT)	5
2.1.5. Akut PTE Hastalarında Başvuru Kliniği	7
2.1.6. Akut PTE’de Tanısal Yaklaşım ve Tetkikler	7
2.1.6.1. Birinci Basamak Tanısal Testler	7
2.1.6.2. Klinik Risk Değerlendirmesi	8
2.1.6.3. İkinci Basamak Tanısal Testler	11
2.2. Tedavi	13
2.2.1. PTE Şüphesi ile Başvuran Hastada Şok veya Hipotansiyon Varsa	18
2.2.1.1. Reperfüzyon Tedavisi	18
2.2.2. PTE Şüphesi ile Başvuran Hastada Şok veya Hipotansiyon Yoksa	18
2.2.2.1. Antikoagülasyon: Parenteral antikoagülan ve Vitamin K antagonisti (VKA) Kombinasyonu	18
2.2.2.2. Antikoagülasyon: Yeni Oral Antikoagülanlar	18
2.2.2.3. Vena Kava Filtresi	19
2.2.3. Ayaktan Tedavi	19
2.3. Pulmoner Tromboembolide Prognoz Parametreleri	22
2.3.1. sPESI (Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi)	22
2.3.2. Kardiyak Enzimler	23
2.3.2.1. Troponinler	24
2.3.2.2. NT-proBNP (N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide)	24

2.3.2.3. D-Dimer (Fibrin Yıkım Ürünü )	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	26
3.1. Çalışma Dizaynı	26
3.2. Olgular	27
3.3. İzlem	28
3.4. İstatiksel analiz	28
<b>4. BULGULAR</b>	30
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	30
4.1.1. Advers Olaylar	32
4.2. Grupların Dağılımı	32
4.2.1. 30 Günlük Sonuçlar	32
4.2.1.1. Advers Olaylar	33
4.2.2. 90 Günlük Sonuçlar	36
4.2.2.1. Advers Olaylar	37
<b>5. TARTIŞMA</b>	43
<b>6. SONUÇLAR</b>	51
<b>7. KAYNAKLAR</b>	54

## KISALTMALAR

- **ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- **AKG** : Arter Kan Gazı
- **(A-a)O<sub>2</sub>** : Alveolo-Arteryel Oksijen Gradienti
- **BNP** : Brain Natriuretic Peptide
- **BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- **BTPA** : Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
- **BUN** : Blood Urea Nitrogen
- **CRP** : C-Reaktif Protein
- **cTn** : Cardiac Troponin
- **ÇDBT** : Çok Dedektörlü Bilgisayar Tomografisi
- **DMAH** : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
- **DVT** : Derin Ven Trombozu
- **EKG** : Elektrokardiyografi
- **EKO** : Ekokardiyografi
- **E.S** : Eritrosit Süspansiyonu
- **ESC** : European Society Of Cardiology
- **ICOPER** : International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
- **KUS** : Kompresyon Ultrasonografisi
- **PA** : Pulmoner Arter
- **PaO<sub>2</sub>** : Pulmoner Arteryel Oksijen Basıncı
- **PAB** : Pulmoner Arter Basıncı
- **PESI** : Pulmoner Emboli Ciddiyet Skorlaması
- **PIOPED** : Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
- **PTE** : Pulmoner Tromboemboli
- **RDW** : Red Cell Distribution of Width - Eritrosit Dağılım Genişliği
- **RV/LV** : Sağ Ventrikül/Sol Ventrikül
- **RVD** : Sağ Ventrikül Disfonksiyonu
- **sPESI** : Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet Skorlaması
- **TA** : Tansiyon Arteryel
- **sTA** : Sistolik Tansiyon Arteryel
- **TAPSE** : Triküspit Annuler Plane Systolic Excursion
- **TDBT** : Tek Dedektörlü Bilgisayar Tomografisi
- **UFH** : Unfraksiyone Heparin
- **UPET** : The Urokinase Pulmonary Embolism Trial
- **USG** : Ultrasonografi
- **VKA** : Vitamin-K Antagonisti
- **V/Q** : Ventilasyon-Perfüzyon
- **VTE** : Venöz Tromboemboli

## TABLolar VE ŐEKİLLER LİSTESİ

<b>Tablo-1</b>	: Venöz Tromboz Gelişimi İçin Edinsel Risk Faktörleri	5
<b>Tablo-2</b>	: Wells Yöntemine Göre Pulmoner Emboli Klinik Skorlaması	9
<b>Tablo-3</b>	: Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (sPESI) Parametreleri	10
<b>Tablo-4</b>	: Ayaktan ve Hastanede Tedavi Edilen Akut PTE Hastalarında Tekrarlayan VTE, Mortalite ve Major Kanama Bulguları	21
<b>Tablo-5</b>	: PTE Olgularında Grupların 30 Günlük Mortalite ve Sekonder Sonlanım Oranları	34
<b>Tablo-6</b>	: PTE’de ESC 2014 Sınıflamasına Göre Risk Gruplarının 30 Günlük Mortalite ve Sekonder Sonlanım Oranları	35
<b>Tablo-7</b>	: PTE Olgularının Demografik Özellikleri, Risk Faktörleri ve Laboratuvar Bulgularına Göre 90 Günlük Sağ Kalım-Mortalite Bulguları	39
<b>Tablo-8</b>	: PTE’de ESC 2014 Sınıflamasına Göre Risk Gruplarının 90 Günlük Mortalite ve Sekonder Sonlanım Bulguları	41
<b>Tablo-9</b>	: PTE Olgularında sPESI ile 90 Günlük Mortalite ve Sekonder Sonlanım İlişkisi	41
<b>Tablo-10</b>	: PTE’de 90 Günlük Mortaliteyi Öngörmeye Yeni ESC Sınıflaması, sPESI ve Troponine Göre Sensitivite, Spesifite, PPD, NPD Bulguları	42
<b>Şekil-1</b>	: Yüksek Riskli PTE Şüphesi (Şok veya Hipotansiyonun EŞlik Ettiği Klinik Tablo) Bulunan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma	15
<b>Şekil-2</b>	: Şok ve Hipotansiyon Olmaksızın PTE Şüphesi Olan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma	16
<b>Şekil-3</b>	: Akut PTE Şüphesi İle Başvuran Hastada Hemodinamik ve Laboratuvar Parametrelerine Göre Tedavi Algoritması	17
<b>Şekil-4</b>	: PTE Olgularında Grupların 30 Günlük Mortalite Oranları	34
<b>Şekil-5</b>	: PTE Olgularında Grupların 30 Günlük Mortalite ile İlişkisi	35
<b>Şekil-6</b>	: PTE Olgularında 30 Gün İçinde Ölenlerde Ölüm Günleri ve Sağ Kalım İlişkisi	35
<b>Şekil-7</b>	: PTE Olgularında 90 Gün İçinde Ölenlerde Ölüm Günleri ve Sağ Kalım İlişkisi	40
<b>Şekil-8</b>	: PTE Olgularında Grupların 90 Günlük Mortalite Oranları	40
<b>Şekil-9</b>	: PTE Olgularında Grupların 90 Günlük Mortalite ile İlişkisi	41

## ÖZET

### **Akut Pulmoner Tromboemboli'de (PTE) Kardiyak Troponin ve Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi'nin (sPESI) Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolü**

**Amaç:** Çalışmanın amacı kardiyak troponin ve sPESI'nin akut pulmoner tromboembolide (PTE) tedaviyi yönlendirmedeki rolünü değerlendirmektir. Bu çalışmadan beklentimiz; kardiyak troponin seviyesi normal olan ve sPESI'ye göre düşük risk grubunda olan hastaların ayakta tedavi edilebilirliğini değerlendirmektir. sPESI ve kardiyak enzimlerin birlikte kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Ancak ayakta tedavi değerlendirmesinde sPESI ve kardiyak enzimler birlikte kullanılmamıştır.

**Metod:** Çalışmamız Nisan 2012 ve Mayıs 2014 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yürütüldü. Çalışmaya göğüs hastalıkları servisi, polikliniği ve üniversitemiz acil servisine başvuran akut PTE tanısı konulan, ayakta ve yatarak takip edilen 206 hasta alındı. Hastalar tanı anından sonra 90 güne kadar prospektif olarak takip edildi. Primer sonlanım ilk 90 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölümler, sekonder sonlanım ise nonfatal kanama veya rekürren VTE (venöz tromboemboli) olarak tanımlandı. Ayrıca ilk 30 günlük ölümler de kaydedildi. Kanser varlığı düşük riskli sPESI skorlamasında göz ardı edildi. Troponin-I cut-off değeri 0.04 ng/mL ve troponin-T cut-off değeri 0.014 ng/mL olarak kabul edildi. Hastalar troponin ve sPESI faktörlerine göre dört gruba ayrıldı. Grup-1: troponin negatif ve sPESI düşük; grup-2: troponin negatif ve sPESI yüksek; grup-3: troponin pozitif ve sPESI düşük; grup-4: troponin pozitif ve sPESI yüksek riskli hastalardan oluşmaktaydı. Grup-1'deki hastaların ayakta tedavi edilmesi planlandı.

**Bulgular:** Grup-1'de 52 hasta (%25.2), grup-2'de 44 hasta (%21.4), grup-3'te 7 hasta (%3.4) ve grup-4'te 103 hasta (%50) yer aldı. Grup-1'de 30 günlük mortalite %1.9 iken 90 günlük mortalite %5.7 oranında saptandı ( $p<0.01$ ). Grup-1'de 31 hasta (%59.6) ayakta tedavi edildi. Ayakta tedavi edilen hastalarda 30 günlük mortalite saptanmazken (%0,  $p=.003$ ), 90 günlük mortalite %1.7 olarak saptandı ( $p=.002$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda akut PTE’de troponin negatif ve sPESI düşük riskli hastaların güvenle ayaktan tedavi edilebileceği, bununla birlikte tek başına kanser varlığının yatış gerekçesi olmadığı gösterildi.





## SUMMARY

### **The Role of Cardiac Troponin and Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) In Guiding Treatment of Acute Pulmonary Thromboembolism (PTE)**

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the role of cardiac enzymes and sPESI in guiding treatment of acute pulmonary thromboembolism (PTE). Our objective is to evaluate the plausibility of treating patients who have normal cardiac troponin levels and who are in low risk group according to sPESI as outpatient. There are studies involving combination of sPESI and cardiac enzymes. However, these two have not been used together in outpatient examination.

**Method:** The study was conducted in Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Chest Diseases Clinic, during April 2012 - May 2014. Study included 206 inpatients and outpatients totally, who applied to chest diseases ward, polyclinic and emergency service of our university hospital and who were diagnosed with acute PTE. Patients were followed up prospectively up to 90 days from the time of diagnosis. Primary outcome was determined as mortality due to all reasons within the first 90 days, and secondary outcome was determined as non-fatal major hemorrhage or recurrent venous thromboembolism (VTE). In addition, mortality during the first 30 days were recorded. The presence of cancer was not included in the sPESI scoring. Troponin-I cut-off value was established as 0.04 ng/mL, and troponin-T cut-off value was established as 0.014 ng/mL. Patients were categorized into four groups according to their troponin levels and factors of the sPESI. Patients in these groups were as follows: In group-1, both have negative troponin and in low risk sPESI; in group-2, have negative troponin and in high risk sPESI; in group-3, have positive troponin and in low risk sPESI; in group-4, both have troponin positive and in high risk sPESI. Patients in group-1 were planned to be treated as outpatients.

**Results:** There were 52 patients (25.2%) in group-1, 44 patients (21.4%) in group-2, 7 patients (3.4%) in group-3, and 103 patients (50%) in group-4. In group-1, 30 days mortality rate was 1.9%, while 90 days mortality rate was 5.7% ( $p < 0.01$ ). 31 patients

(59.6%) in group-1 were treated as outpatients. While there was no 30 days mortality in outpatients (0%,  $p=.003$ ), 90 days mortality rate was detected as 1.7% ( $p=.002$ ).

Conclusion: In our study we observed that patients with acute PTE, who have low-risk sPESI and negative troponin levels can be safely treated on an outpatient basis. Also the presence of cancer alone does not warrant hospitalization.



## 1. GİRİÇ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) genellikle alt ekstremite derin venlerinde oluşan trombüsün pulmoner arter ve dallarını tıkanmasıyla karakterize yaşamı tehdit eden akut, ama sıklıkla geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilen bir hastalıktır.

PTE asemptomatik prezantasyondan ani ölüme kadar değişen farklı klinik seyir göstermektedir. Özellikle hemodinamik durum ve altta yatan hastalık mortaliteyi belirlemektedir. Hemodinamik olarak instabil olgularda mortalite yaklaşık %30 iken düşük sPESI/PESI skorlu hastalarda mortalite %0-1 olarak belirtilmektedir [1].

PTE vital bulgular, sPESI (basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi) ve kardiyak enzim düzeyine göre yüksek, orta-yüksek, orta-düşük ve düşük riskli olmak üzere 4 farklı kategoride incelenmektedir [2].

PTE'de risk sınıflamasının aslında iki amacı vardır. Birincisi mortalitenin yüksek olduğu olgularda trombolitik tedavinin seçilmesi, ikincisi ise düşük riskli hastalarda ayaktan tedavi ya da kısa süreli hastane yatışlarının sağlanmasıdır. Ayaktan tedavinin belirlenmesinde farklı modeller denenmiştir. Ancak henüz ayaktan tedavi edilecek hastalarda standart bir yaklaşım yoktur.

sPESI ve kardiyak enzimlerin aynı çalışmada kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Ancak ayaktan tedavi değerlendirmesinde sPESI ve kardiyak enzimler birlikte kullanılmamıştır.

Bu çalışmada amacımız akut PTE'de kardiyak troponin ve sPESI kullanılarak ayaktan tedavi edilecek hastaları belirlemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Akut Pulmoner Embolizm**

#### **2.1.1. Giriş**

PTE, genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanması ile gelişir. Mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç ve önlenabilir bir hastalıktır.

Venöz tromboemboli (VTE); venöz trombozis ve PTE'den meydana gelir ve her gün çok sayıda ölüme neden olmaktadır. Semptom ve klinik bulguların sadece bu hastalığa özgü olmaması tanı güçlüklerine neden olmaktadır [3, 4]. Uygun tanı yöntemleri kullanıldığında DVT' si olan hastaların %50'sinde PTE saptanabilir. PTE'li hastaların da yaklaşık %70'inde uygun tanı yöntemleri kullanılırsa DVT saptanabilir [5].

Klinik tabloya göre, başlangıç tedavisi esas olarak tıkanmış pulmoner arterlerden (PA) kan akımının yeniden sağlanmasıdır. Hem başlangıç tedavisi hem de yeni emboli oluşumunu önlemek için uzun süreli antikoagülasyon tedavisi, geçerliliği kabul edilmiş tedavi yöntemidir [6].

#### **2.1.2. Akut PTE'de Epidemiyoloji - Mortalite**

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselmektedir [7, 8]. Yılda 100.000 kişi başına 40-53 kişiye PTE tanısı konmasına karşılık, ABD'de yıllık insidansın 600.000 olgu olduğu tahmin edilmektedir [9]. Fransa'da yaşayan 342.000 kişiyi içeren topluma dayalı bir çalışmada, VTE ve PTE insidansları sırasıyla 18.3 ve 6.0/10 000/yıl olarak belirlenmiştir [10].

Yaklaşık 20 yıllık süre içerisinde 42 milyon ölümün incelendiği bir çalışmada 600.000 kişinin (~%1.5) PTE nedeni kaybedildiği saptanmıştır, bu değerler şüphesiz normal rakamların altındadır, muhtemelen PTE tanısı alan olguların yarıdan fazlası tanı alamadan kaybedilmektedir [11, 12]. Tedavi edilmemiş PTE olgularında mortalite %30 civarındadır. Bu ölümlerin çoğunun nedeni tekrarlayan embolilerdir [13]. Diğer bir kaynağa göre PTE’de ilk 30 günlük erken mortalite oranı %7 ile %11 arasında değişmektedir. PTE ile başvuran hastalarda, tekrarlayan ataklar; DVT ile başvuran hastalara göre üç kat daha fazla ortaya çıkma eğilimindedir [14].

VTE olgularının %5-23’ünde tedaviye rağmen nüks görülür [15, 16]. Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır [17].

### **2.1.3. Akut PTE’de Patofizyoloji**

PTE olgularının çoğu (yaklaşık %75’i) alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Daha az oranda sağ kalp, renal, üst ekstremitte venlerinden de kaynaklanabilir. Sık görülmemekle birlikte önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Klinik olarak tanı alan olguların çoğu da iliofemoral venlerden köken alır [18, 19]. Dizaltı ven trombüslerinin çoğu kendiliğinden regrese olurken tedavi edilmeyen olguların %20-30 kadarında trombüs sebat eder ve proksimal venlere kadar uzanır. Alt ekstremitte trombüslerinin çoğu kan akımının yavaşladığı ve bifurkasyon alanlarına yerleşirler.

Akciğerlere ulaşan büyük trombüsler ana pulmoner arterlere ve lobar dallara yerleşerek hemodinamik instabiliteye neden olurken, daha küçük trombüsler distal pulmoner arter dallarına ulaşip parietal plevrada inflamatuvar yanıtı tetikleyerek plevral ağrı nedeni olurlar. Küçük emboliler plevral ağrı yanı sıra irrite eden öksürük, hemoptizi, ateş, sürtünme sesi, plevral konsolidasyon nedeni olurlar.

Tüm olguların %10 kadarında enfarktüs oluşur ve sıklıkla akut pnömoni ile karışır, bunlar da özellikle zeminde kardiyovasküler problemi olan hastalardır [20]. PTE’nin damar yatağını tıkamasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde

bronkokonstruksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur [21-23].

#### **2.1.4. Akut PTE'de Risk Faktörleri**

PTE tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir. International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)'a göre akut PTE tanısı konulan ancak belirgin risk faktörü olmayan hastaların oranı %19 olarak bildirilmiştir [24].

##### **2.1.4.1. Hastayla İlgili Risk Faktörleri**

Bu grupta yaş, daha önce geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, ekstremitte parezisi ile birlikte nörolojik hastalık, kalp hastalığı ya da akut solunum yetersizliği gibi uzun süre yatmayı gerektiren hastalıklar ve konjenital ya da edinsel trombofili, hormon yerine koyma tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır [25]. Bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda malignite ve trombofili olasılığı daha yüksektir [25]. Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir [26]. Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır [27, 28]. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4-21.5 kat fazladır [29]. İmmünespresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Ek olarak bayanlarda obezite ( $\geq 29 \text{ kg/m}^2$ ), ağır sigara içiciliği ( $>25$  sigara/her gün) hipertansiyon, otoimmün hastalıklar da sayılabilir [30].

VTE insidansı yaşla birlikte artar ve bu; hem idiyopatik hem de sekonder PTE için geçerlidir [10, 31]. Akut PTE'li hastalarda yaş ortalaması 62'dir; hastaların yaklaşık %65'i 60 yaş ya da üzerindedir. Elli yaşından genç olanlarla karşılaştırıldığında, 80 yaşın üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar sekiz kat yüksektir [32]. Ancak ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur.

Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür [21]. Postmenapozal hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojenin dozu arttıkça ve ek olarak progesteron eklendikçe VTE riski 2-5 kat kadar artar [33, 34].

#### 2.1.4.2. Derin Ven Trombozu (DVT)

PTE DVT'nin sık görülen bir komplikasyonudur. DVT olgularının %50'den fazlasında görülür. Bu nedenle DVT'ye zemin hazırlayan nedenler aynı zamanda PTE nedenidir. VTE nedenleri kalıtsal ve kazanılmış olmak üzere iki gruba ayrılırlar [35, 36]. Kalıtsal nedenleri: Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S eksikliği, protein C eksikliği, antitrombin eksikliği, disfibrinojenemi olarak sayılabilirken kazanılmış bozukluklar tablo-1'de sıralanmıştır.

**Tablo-1:** Venöz Tromboz Gelişimi İçin Edinsel Risk Faktörleri

<b>Risk Faktörleri</b>
Malignensi
Santral venöz kateterin varlığı
Cerrahi, özellikle ortopedik
Travma
Gebelik
Oral Kontraseptifler
Hormon replasman terapisi
Tamoxifen, talidomid, lenalidomid
Immobilizasyon
Konjestif yetersizlikler
Antifosfolipid antikor sendromu
Myeloproliferatif bozukluklar
Polisitemia Vera
Esansiyel trombositopeni
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Nefrotik sendrom

VTE' ye yol açan major teori Virchow triadı olarak adlandırılır;

- 1.Azalmış kan akımı (staz)
- 2.Vasküler endotelial hasar
- 3.Hiperkoagülabilite

VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörleri saptanır [37, 38].

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir [39, 40].

Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- 40 yaş altında olup nedeni açıklanamayan VTE atakları olanlarda
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda

Majör cerrahi girişim, VTE'ye neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır, yine kısa süreli (1 hafta) immobiliteler de risk faktörleri arasındadır [7].

Hastalarda sıklıkla VTE nedeni olarak birden çok faktör bir arada bulunur. VTE prevalansının araştırıldığı toplum temelli bir çalışmada hastaların %56'sında aşağıda sıralanan altı faktörden en az üçü saptanmıştır [41];

- Önceki ay 48 saatten çok immobiliteler
- Hastane başvurusu
- Cerrahi
- Malignensi
- Son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon
- Tekrarlayan hastane yatışları



### **2.1.5. Akut PTE Hastalarında Başvuru Kliniği**

Olguların %90'ında PTE şüphesi, tek başına ya da bir arada görülen dispne, göğüs ağrısı ve senkop gibi klinik belirtiler sonucunda oluşur. Bazı serilerde dispne, takipne ya da göğüs ağrısı, PTE'li hastaların %90'ından fazlasında bildirilmiştir [42]. En ağır olgularda, şok ve arteryel hipotansiyon bulunabilir. Dispne ile birlikte ya da tek başına plöretik göğüs ağrısı, PTE'nin en sık rastlanan bulgularından biridir. Retrosternal anjina benzeri bir ağrı, sağ ventrikül iskemisi ile ilişkili olabilir. Bazı olgularda dispne yavaş seyirli ve diğer tanılarla karışabilecek nitelikte olabilir, böyle olgularda semptom başlangıcından haftalar sonra diğer nedenler ekarte edilerek PTE tanısı konulabilir. PIOPED [43] ve UPET [44] çalışmalarında PTE geçiren olgularda görülen en sık semptomlar nefes darlığı ve göğüs ağrısı, en sık bulgu takipne olarak belirtilmiştir.

### **2.1.6. Akut PTE'de Tanısal Yaklaşım ve Tetkikler**

Klinik bulgular, rutin laboratuvar verileri, elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi ve arteryel kan gazları PTE tanısı koymada veya dışlamada yeterli olmamaktadır. Dispne, plörit, göğüs ağrısı, takipne, taşikardi gibi nonspesifik bulgular ve VTE risk faktörlerinden bir veya birkaçının bulunması PTE kuşkusu doğurur ama PTE tanısı koydurmaz.

PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen pulmoner anjiyografi ise invaziv, pahalı ve komplikasyonları olan bir yöntemdir [45, 46]. Bu nedenle, PTE kuşkusu karşısında en azından hangi olguda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesine yardımcı olacak tanı algoritmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. PTE kuşkulu hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (Spiral Bilgisayarlı Tomografi, Doppler Ultrasonografi) doğrudan tanı konulabilmektedir [43, 47].

#### **2.1.6.1. Birinci Basamak Tanısal Testler**

Akciğer filmi genellikle anormaldir. Başlıca bulgular lineer atelektazi, plevral efüzyon, hemidiyafram yükselmesi, Hampton hörgücü, Westernmark işareti, hiler dolgunluk olup bu bulgular özgül değildir [48].

Arter kan gazı (AKG) PTE'de genellikle hipoksemi ile ilişkilidir ancak PTE'li hastaların %20'ye varan oranda arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) ve alveoler-arteriyel oksijen gradyanı [D(A-a)O<sub>2</sub>] normaldir [49]. EKG'de V1-V4 derivasyonlarında ters dönmüş T dalgası ya da V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S1Q3T3 tipi ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi sağ ventrikül yüklenmesine ait EKG bulguları yeni ortaya çıkmışsa yararlı olabilir [50, 51]. D-dimer ise endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür [52, 53]. D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür [54, 55]. D-dimer sonucunun negatif olması klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını dışlarken, yüksek klinik kuşkulu hastada PTE'yi dışlamada kullanılamaz.

#### 2.1.6.2. Klinik Risk Değerlendirmesi

Bireysel belirtilerin, bulguların ve yaygın olarak kullanılan testlerin sınırlı duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen, bu değişkenlerin klinisyen tarafından [43, 56] ya da bir tahmin yöntemi aracılığıyla [57, 58] bir araya getirilmesi, PTE şüphesi olan hastaların, artan PTE prevalansına karşılık gelecek şekilde ayrılmasına olanak kılar. Bunun için en sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş Wells kuralıdır [59] (tablo-2). Gözden Geçirilmiş Cenevre Kuralı Avrupa'da da kullanılmaktadır. Basittir ve tamamıyla klinik değişkenlere dayanmaktadır. Ayrıca, Wells kuralına göre daha dar çerçevede olmakla birlikte geçerliliği sınırlanmıştır [59].

Hangi kural baz alınırsa alınsın, düşük olasılıklı PTE hastaların oranı %10 civarında, orta olasılık kategorisindekilerin oranı %30, yüksek klinik olasılık kategorisindekilerin oranı ise %65'tir.

İster Wells ister Geneva kuralları klinik olasılığı belirlemede kullanılsın, düşük olasılıklı gruptaki hastaların %10'unda PTE tespit edilmektedir [2].

**Tablo-2:** Wells Yöntemine Göre Pulmoner Emboli'de Klinik Skorlaması

<b>Kriterler</b>	<b>Puan</b>
DVT'ye ait klinik bulgu	3
PTE'den daha öncelikli düşünülebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3
Kalp hızı >100/dakika	1.5
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Malignite	1

**Puanlama: <2: Düşük olasılık, 2-6: Orta olasılık, >6: Yüksek olasılık**

Birinci basamak testlerden ve klinik risk skorlamasından sonra çeşitli testlerle PTE tanısı koymak için girişimler başlatılır. Özetle en sık kullanılan birkaç yöntem tekniklerin uygun basamaklarda ve klinik başvuruya göre sırasıyla kullanımı esasına dayanır.

Yakın zamana kadar hastalar masif (şok/hipotansiyon ile birlikte ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme bulguları ve kardiyak enzimlerde yükselme), submasif (şok/hipotansiyon olmaksızın sağ ventrikül yüklenme ve/veya kardiyak enzimlerde yükselme) ve nonmasif PTE (hipotansiyon olmamakla birlikte sağ ventrikül yüklenme ve kardiyak enzim yüksekliği olmaması) olarak sınıflandırılmakta idi ancak yeni ESC (European Society of Cardiology ) kılavuzuna göre hastalar yüksek risk, orta-yüksek risk, orta-düşük risk ve düşük risk olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır [2].Yüksek riskli hastalar masif PTE, orta-yüksek ve orta-düşük riskli hastalar submasif PTE, düşük riskli hastalar ise nonmasif PTE grubuna girmektedir.

PESI ve sPESI parametreleri tablo-3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir [60].

**Tablo-3:** Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (sPESI) Parametreleri

Değişken	PESI	sPESI
Yaş	Yaş	
Yaş>80		1
Erkek cinsiyet	10	
Kanser	30	1
Kalp yetmezliği	10	
Kronik akciğer hastalığı	10	
Kalp yetmezliği veya kronik akciğer hastalığı hikayesi		1
Nabız $\geq$ 110/dk	20	1
Sistolik TA<100mmHg	30	1
SatO <sub>2</sub> <%90	20	1
Solunumhızı $\geq$ 30/dk	20	
Ateş<36°C	20	
Mental durum değişikliği	60	

PESI klasifikasyonu: Class I:<65 puan; Class II: 66-85 puan; Class III: 86-105 puan; Class IV: 106-124 puan; Class V: >125 puan. Class I, II: düşük risk; Class III: orta risk; Class IV, V: yüksek risk.

sPESI klasifikasyonu: düşük risk: 0 puan; yüksek risk  $\geq$ 1 puan.

**1-) Yüksek Risk:** Şok veya hipotansiyon varlığı ile birlikte; sPESI $\geq$ 1 olması (veya PESI Class III-V), sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak marker pozitifliği

**2-) Intermediate-Yüksek Risk:** Şok veya hipotansiyon olmaksızın; sPESI $\geq$ 1 olması (veya PESI Class III-V), sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak marker pozitifliği

**3-) Intermediate-Düşük Risk:** Şok veya hipotansiyon olmaksızın sPESI $\geq$ 1 olması (veya PESI Class III-V) yanında sağ ventrikül disfonksiyonu ya da kardiyak troponinden birinin pozitifliği veya her ikisinin de negatif olması; sPESI:0 (ya da PESI: I-II) iken; kardiyak marker pozitifliği ya da sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) olması

**4-) Düşük Risk:** Şok veya hipotansiyon yok, PESI Class I-II veya sPESI:0, sağ ventrikül disfonksiyonu yok, kardiyak marker negatif

Hipotansiyondan kasıt sistolik tansiyon arteryel (sTA) <90 mmHg olması ya da 15 dk'dan uzun süre hastanın mevcut tansiyonundan >40 mmHg daha düşük tansiyonla

seyretmesidir. Bu tansiyon düşüklüğünün sebebi hipovolemi, yeni bir aritmi veya sepsis olmamalıdır.

### 2.1.6.3. İkinci Basamak Tanısal Testler

**a-) Spiral BT:** Modern teknoloji ürünü çok dedektörlü BT (ÇDBT) tromboembolik hastalığın tanısı ve yönetilmesine yönelik olarak, pulmoner vasküler yatağın değerlendirilmesinde sık kullanılan güvenilir bir yöntemdir [61, 62]. BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsün segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif ayırt edici değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır [63]. Segmental düzeye kadar bir trombüsü gösteren tek dedektörlü BT (TDBT) ya da ÇDBT, çoğu durumda PTE için yeterli kanıt kabul edilebilir. Klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, negatif TDBT sonucu, PTE'yi güvenle dışlayabilmek için negatif kompresyon ultrasonografisi (KUS) sonucuyla birlikte değerlendirilmelidir; ÇDBT ise tek başına kullanılabilir. Klinik olasılık yüksek olduğu halde ÇDBT' si negatif olan nadir hastalarda, daha fazla test yapılmasının zorunlu olup olmadığı konusu henüz açık değildir [63].

**b-) Akciğer Sintigrafisi:** Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PTE şüphesi taşıyan hastalarda güçlü bir tanı testidir. Temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makro agregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanmaktadır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerlerdeki periferik kılcal damar yatağına bu parçacıklar ulaşamayacağı için, sonuçta elde edilen görüntülerde bu alanlar “soğuk” olarak görülecektir. Ek olarak ventilasyon sintigrafisi yapılmasının nedeni, reaktif vazokonstrüksiyona bağlı hipoperfüzyonun emboli dışı nedeni olarak hipovertilasyonun (perfüzyon-ventilasyon uyumluluğu) belirlenmesi yoluyla özgülüğü arttırmaktır. PTE'de ventilasyonun, perfüzyonu azalmış segmentlerde normal olması beklenir (perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğu) [64, 65].

Normal perfüzyon sintigrafisi PTE'nin dışlanmasında son derece güvenlidir. Geçerliliği daha az olmakla birlikte, klinik açıdan PTE olasılığının düşük olduğu bir

hastada V/Q sintigrafisi ile tanı konulamıyorsa PTE'nin dışlanması kabul edilebilir bir ölçüttür. Yüksek olasılıklı ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, yüksek düzeyde bir olasılıkla PTE tanısını ortaya koyar; ancak klinik açıdan olasılığın düşük olduğu seçilmiş hastalarda, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi pozitif prediktif değerinin düşük olması nedeniyle, böyle hastalarda başka testler yapılması da düşünülebilir [54].

**c-) Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi:** PTE büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır [66]. PTE kuşkulu hastada alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG yer almaktadır [67].Günümüzde, alt bacak KUS, DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Ultrasonografisi tanısal olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda 5., 7. ve 14. günlerde seri ultrasonografik izlem önerilir [67].

**d-) Ekokardiyografi ve Sağ Kalp Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi:** PTE olgularının yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PTE şüphesi taşıyan hastalarda, sağ ventrikül (RV) aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili EKO bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PTE'nin dışlanmasını sağlar. PTE şüphesi taşıyan, durumu kritik bir hastada yatak başında EKO yapılması, özellikle acil tedavi kararlarının verilmesi açısından yararlıdır. EKO yüksek riskli olmayan PTE şüphesinde önemli bir rol oynamaz.

Ekokardiyografide sağ kalp değerlendirilmesinde göz önüne alınan, çalışmamızda da EKO ile değerlendirilen bazı parametreler;

**Pulmoner Arter Basıncı:** PAB'ın hesaplanmasında triküspit doruk geri kaçış jet hızı (triküspit jet velosite) temel alınır. Basitleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspit geri kaçış hızı ile triküspit yetersizliğindeki doruk basınç gradyanı arasındaki ilişki temel alınmaktadır. Teorik olarak, ortalama PAB değerinin PA sistolik basınç değeri temelinde hesaplanması mümkündür [68].

**Sağ Ventrikül/Sol Ventrikül (RV/LV) çapı:** Birçok çalışmada sağ ventrikül dilatasyonunu tanımlamada en sık sağ ventrikül diyastol sonu çapının, sol ventrikül diyastol sonu çapına oranı (RV/LV) kullanılmıştır. Genellikle literatürde,  $RV/LV > 0.6-1$  oranları mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Fremont ve arkadaşlarının 950 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında  $RV/LV \geq 0.9$  oranının mortaliteyi 2.6 kat artırdığı bulunmuştur [69].

Submasif PTE (yeni ESC sınıflamasına göre orta-yüksek ve orta-düşük risk) olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir [70].

Şok tablosu ile acil servise gelen ve masif PTE'den kuşkulanan olgularda yapılacak ilk inceleme ekokardiyografi olmalıdır [71].

## 2.2. Tedavi

PTE tanısı konulduktan sonra hastanın hemodinamik, laboratuvar ve EKO parametreleri de göz önüne alınarak belirlenen risk grubuna göre tedavi planlanmalıdır.

PTE şüphesi ile başvuran hastada şok veya hipotansiyon var ve tanı tomografi ile doğrulanıyorsa tedavi başlanmalıdır. Ancak tomografi çekilemiyor ise EKO yapılmalıdır. EKO'da RVD saptanmışsa PTE tanısı doğrulanır ve tedavi başlanır, eğer RVD saptanmamışsa başka nedenler araştırılır (şekil-1).

PTE şüphesi ile başvuran hastada şok veya hipotansiyon yok ve hasta yüksek riskli ise tomografi çekilir. PTE tanısı konulursa tedavi verilir, emboli saptanmaz ise diğer nedenler araştırılır. Düşük/orta olasılık varsa D-dimer çalışılır. D-dimer negatif ise tedavi verilmez. Pozitif ise tomografi çekilir, tanı doğrulanırsa tedavi verilir (şekil-2).

Şok veya hipotansiyonu olan hasta yüksek riskli olup primer reperfüzyon tedavisi (trombolitik, cerrahi embolektomi ya da kateter aracılıklı embolektomi) başlanmalıdır. Eğer orta-yüksek riskli ise antikoagülasyon, monitorizasyon yapılır ancak hemodinamik

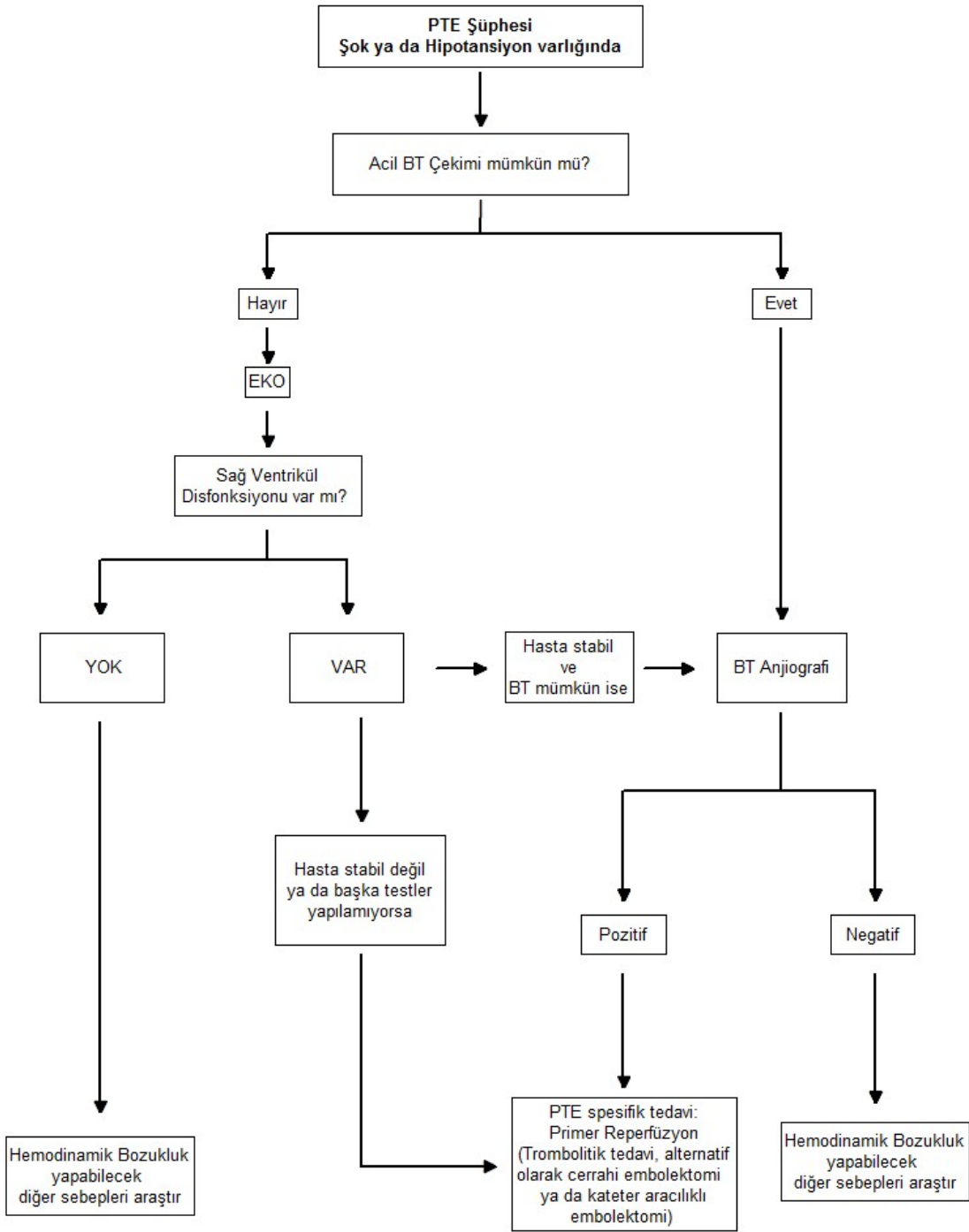
olarak kötüleşmesi durumunda mümkünse trombolitik tedavi verilir. Trombolitik verilemiyorsa (özellikle kanama riski yüksek ise) cerrahi embolektomi ya da perkütan kateter aracılıklı embolektomi yapılır. Orta-düşük riskli ise hastanede antikoagülan tedavi başlanır. Düşük riskli ise evde tedavi ya da erken taburculuk düşünülür (Şekil-3).

Öncelikle destek tedavi önerilir ancak agresif sıvı resüsitasyonunun sağ ventrikül için daha kötüleştirici bir yük oluşturabileceği için bunun yerine 500 ml gibi kontrollü sıvı desteği önerilir. Gerekirse vazopressör kullanılır, norepinefrin daha çok tercih edilmektedir.

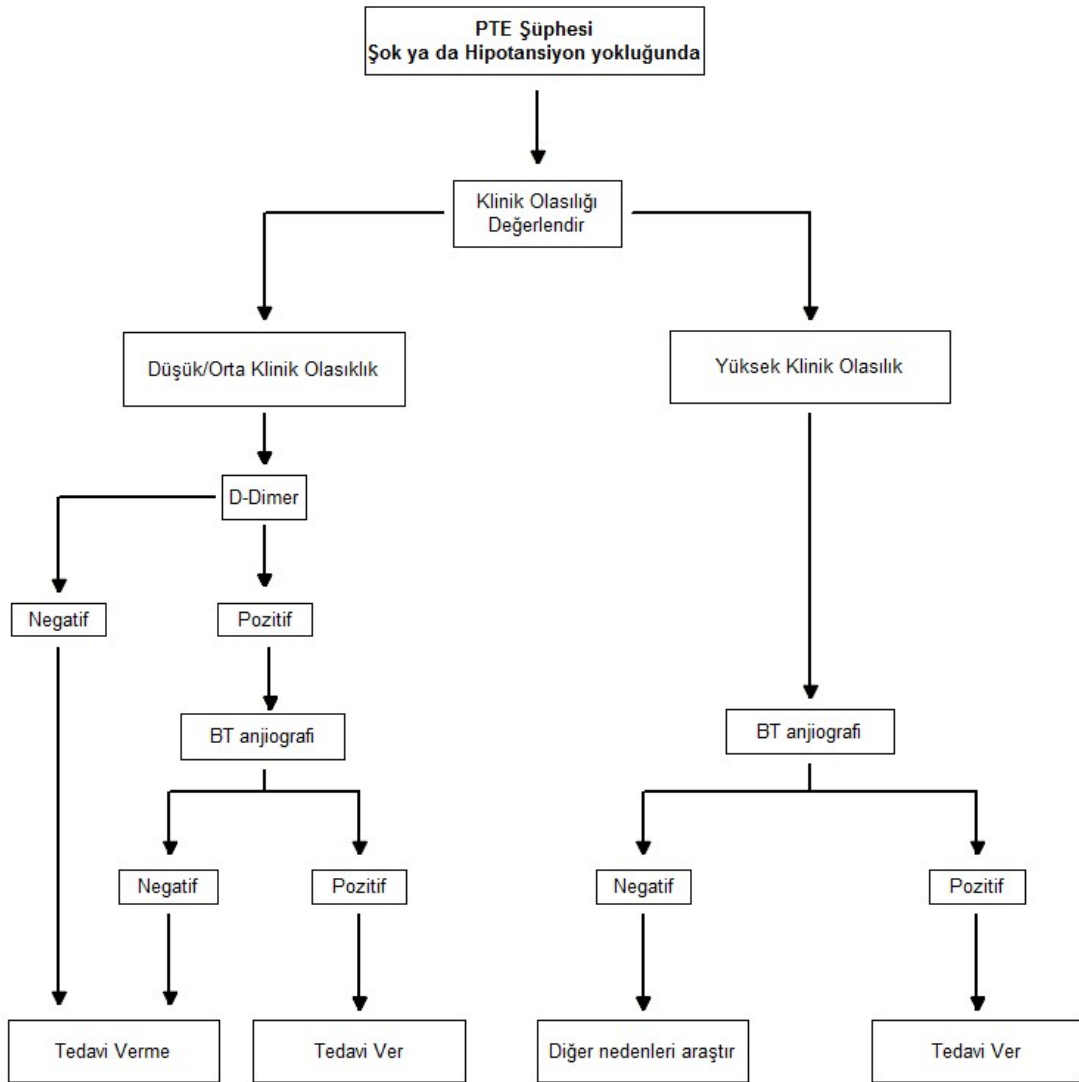
Tedavide seçilebilecek ajanlar heparin, parenteral ya da yeni oral antikoagülanlar, Vitamin K antagonistleri, trombolitikler, cerrahi ya da perkütan kateter embolektomi şeklindedir.

Antikoagülan tedavi süresi en az 3 ay olmalıdır. İlk 5-10 gün parenteral antikoagülan tedavi [unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da fondaparinux] verilir. Vitamin-K antagonisti standart heparin tedavisi ile verilebilir. Bunun dışında tedavide yeni oral antikoagülanlar da kullanılabilir.

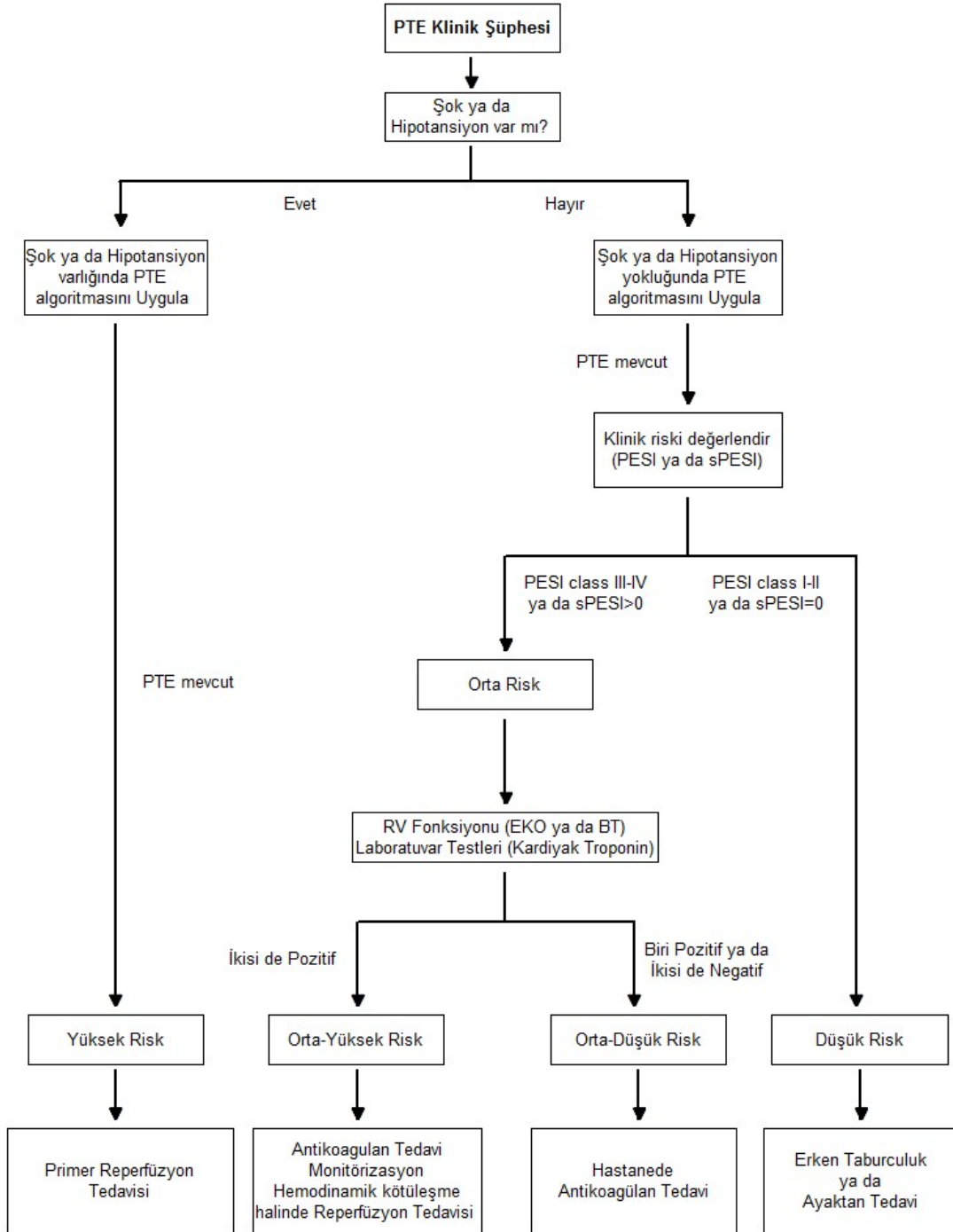




**Şekil-1:** Yüksek Riskli PTE Şüphesi (Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği Klinik Tablo) Bulunan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma



**Şekil-2:** Şok ve Hipotansiyon Olmaksızın PTE Şüphesi Olan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma



**Şekil-3:** Akut PTE şüphesi İle Başvuran Hastada Hemodinamik ve Laboratuar Parametrelerine Göre Tedavi Algoritması

### **2.2.1. PTE Şüphesi ile Başvuran Hastada Şok veya Hipotansiyon Varsa**

Yüksek riskli hastalarda kontrendikasyon yok ise hemen standart heparin (UFH) başlanmalıdır. Bununla birlikte trombolitik tedavi önerilir. Trombolitik kontrendike ise veya başarı sağlanmamış ise cerrahi embolektomi önerilir. Cerrahi embolektomiye alternatif olarak perkütan kateter eşliğinde embolektomi düşünülebilir.

#### **2.2.1.1. Reperfüzyon Tedavisi**

Şok ya da hipotansiyon saptanmayan akut PTE hastalarında trombolitik tedavi önerilmemektedir.

Orta-yüksek riskli hastalar yakın gözlem altında tutulup monitörize edilmelidir. Bu hastalarda hemodinamik durumda ani kötüleşme olması halinde trombolitik tedavi düşünülmelidir. Yüksek kanama riski mevcut ve trombolitik verilemiyorsa cerrahi embolektomi düşünülmelidir. Cerrahi embolektomi yapılamıyorsa perkütan kateter eşliğinde embolektomi düşünülür.

### **2.2.2. PTE Şüphesi ile Başvuran Hastada Şok veya Hipotansiyon Yoksa**

#### **2.2.2.1. Antikoagülasyon: Parenteral Antikoagülan ve Vitamin K Antagonisti (VKA) Kombinasyonu**

Yüksek ya da orta klinik olasılıklı hastalarda gecikmeksizin parenteral antikoagülasyon başlanması önerilmekte (Kanıt 1-C). Çoğu hasta için seçilecek antikoagülan ajan DMAH ya da Fondaparinux olmalıdır (Kanıt 1-A). Parenteral antikoagülan ajan ile paralel olarak VKA önerilir, hedef INR 2.5 (2.0-3.0) olmalıdır [72].

#### **2.2.2.2. Antikoagülasyon: Yeni Oral Antikoagülanlar**

Parenteral antikoagülan ve VKA kombinasyonuna alternatif olarak yeni oral antikoagülan olarak rivaroxaban (3 hafta boyunca 15 mg/gün 2x1, sonrasında 20 mg 1x1)

kullanılabilir. Parenteral antikoagülan ve VKA kombinasyonuna alternatif olarak yeni oral antikoagülan apixaban (7 gün boyunca 10 mg 2x1, sonrasında 5 mg 1x1) kullanılabilir. Parenteral antikoagülan tedavi başlandıktan sonra VKA'ya alternatif olarak dabigatran (150 mg 2x1 veya >80 yaş ya da verapamil kullanan hastalarda 110 mg 2x1) kullanılabilir. Parenteral antikoagülan başlandıktan sonra VKA'ya alternatif edoxaban kullanılabilir. Yeni oral antikoagülan ilaçlar ağır renal yetmezliği olan olgularda önerilmemektedir.

### **2.2.2.3. Vena Kava Filtresi**

Vena kava inferior filtresi (VKF) için başlıca endikasyonlar şunlardır [73];

1. Yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığı
2. Antikoagülan tedavi sırasında major kanama komplikasyonu gelişmesi

Yüksek riskli PTE olgularında VKF yerleştirilmesinin erken nüks ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı bildirildi [74]. Özellikle trombolitik tedavinin kontrendike olduğu yüksek riskli PTE olgularında kullanımı önerilir. Ayrıca DVT ve fatal PTE insidansının ve antikoagülanla bağlı kanama riskinin yüksek olduğu multipl travma hastaları, ortopedik cerrahi öncesi, kanser hastaları gibi durumlarda profilaktik amaçla, risk ortadan kalktığına çıkarılabilen filtrelerin kullanılmasıyla başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Genellikle takıldıktan sonra ilk 15 gün içinde çıkarılırsalar da bazı modeller aylarca kaldıktan sonra çıkarılabilirler [75-77]. Hasta heparin tedavisi altında ise UFH işleminden dört saat önce, DMAH ise en az 12 saat önce kesilmelidir. Vena kava inferior filtresi takılan hastalarda, kanama riski yaratan durum ortadan kalktığına profilaktik dozda ve VKF filtresi kaldığı sürece antikoagülan tedavi verilmesi önerilir [73].

### **2.2.3. Ayaktan Tedavi**

Pulmoner emboli tedavi edilmediğinde mortalitesi yüksek bir hastalık olmasına rağmen uygun hastalarda güvenle ayaktan da tedavi edilebilmektedir. Literatürde akut PTE tanısı ile ayaktan güvenle tedavi edilen hastaların görüldüğü çalışmalar mevcuttur. Örnek olarak Kanada'da PTE tanısı alan hastaların büyük kısmı tümüyle ayaktan tedavi edilmiştir

[78]. Akut PTE tanısı alan hastaların %50 kadarı düşük risklidir [79-81]. Özellikle önemli bir husus da akut PTE tedavisinde yeni direk OAK kullanımının onaylanması ve bu ajanların ayaktan tedavi edilen hastalarda daha kolay ve pratik olarak kullanılabilmesidir. Dahası ayaktan tedavi ile hastane yatışları ve maliyet de azalmaktadır [82]. Akut PTE’de ev koşulları da uygun ise düşük riskli hastaların kısa dönem (14 gün) ve uzun dönemde (30 gün) düşük oranda yan etkiler görülmesi nedeni ile ayaktan tedavisi mümkündür [83].

Yapılan bir çalışmada birçok hastanede nonmasif PTE tanılı hastaların hemodinamik durum ve oksijen gereksinimine dayanan tahmin modeli ile birlikte veya olmaksızın hekimin takdirine bağlı olarak ayaktan tedavi edilmesi yaygın bir uygulama haline gelmiştir [84]. Esasen hemodinamik olarak stabil ve oksijen gereksinimi olmayan hastalar ayaktan tedavi edilmiştir. Bu çalışmada ayaktan tedavinin nispeten güvenli ve dolayısıyla akılcı olduğunu gösterilmiştir [84].

Bazı çalışmalarda akut PTE tanısı konulan hastalarda tedavi yeri ile major kanama, rekürren VTE ve mortalite karşılaştırılmıştır (tablo-4).

**Tablo-4:** Ayaktan ve Hastanede Tedavi Edilen Akut PTE Hastalarında Tekrarlayan VTE, Mortalite ve Major Kanama Bulguları

Çalışma (Yıl)	Hasta Sayısı n	Tekrarlayan VTE n(%)	95% CI	Mortalite n (%)	95% CI	Major Kanama n (%)	95% CI
<b>Ayaktan Tedavi</b>							
Zondag (2011)	297	6 (2.0)	0.8-4.3	3 (1.0)	0.2-2.9	2 (0.67)	0.008-1.9
Aujesky (2011)	171	1 (0.6)*	0.01-3.2	1 (0.6)*	0.01-3.2	3 (1.8)	0.4-4.7
Kovacs (2010)	314	3 (0.95)	0.2-2.8	9 (2.9)	1.3-5.4	3 (0.95)	0.2-2.8
Erkens (2010)	260	10 (3.8)	1.9-7.0	13 (5)*	2.7-8.4	4 (1.5)*	0.4-3.9
Agterof (2010)	152	0	0.0-2.4	0	0.0-2.4	0	0.0-2.4
Ong (2005)	60	3 (5.0)	1.0-13.9	1 (1.7)	0.04-8.9	1 (1.7)	0.04-8.9
<b>Hastanede Tedavi</b>							
Aujesky (2011)	168	0	0.0-1.8	0	0.0-1.8	1 (0.6)	0.01-3.3
Otero (2010)	60	2 (3.3)	0.41-11.5	5(8.3)	2.8-18.4	1 (1.6)	0.04-8.9
Ong (2005)	70	4 (5.7)	1.6-14.0	3 (4.3)	0.9-12.0	2 (2.9)	0.3-9.9

\*: İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Yapılan bazı çalışmalarda tüm PTE olgularının %30-50 civarında düşük ölüm riski nedeni ile ayaktan tedavinin etkinliği ve güvenilir olduğu desteklenmiştir [85].

Yapılan bir randomize çalışmada hastanede tedavi alan ve ayaktan takip edilen hastalarda tekrarlayan VTE, major kanama ve mortalite karşılaştırılmıştır. Bu çok merkezli çalışmada düşük riskli akut PTE tanılı hastalarda ayaktan tedavinin hastanede tedaviye göre etkinlik ve güvenilirlik açısından daha geride olmadığını gösterilmiştir [80].

Yapılan bazı çalışmalarda akut PTE’de ayaktan tedavinin güvenli ve efektif olduğu bildirilmiştir [79, 86, 87]. İki çalışmada akut PTE tanısı konulan ve ayaktan tedavi edilen

hastalarda daha düşük oranda major kanama, tekrarlayan VTE ve mortalite görüldüğü öne sürülmüştür [88, 89].

### 2.3. PTE'de Prognoz Tayini Parametreleri

#### 2.3.1. sPESI (Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi)

Pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) akut semptomatik pulmoner embolide 30 günlük mortaliteyi belirlemede kullanılır. Yapılan bir çalışmada akut pulmoner tromboembolide prognozu değerlendirmede sPESI ile PESI'nin benzer prognostik değeri ve etkisi olduğu saptanmıştır [90]. Bu çalışmada 30 günlük mortalite sPESI'ye göre düşük risk grubunda %1 iken yüksek risk grubunda %10.9 olarak bulunmuştur. PESI'nin kliniklerde kullanım zorluğu nedeni ile PESI ve sPESI bir çalışmada karşılaştırılmış olup akut pulmoner tromboembolide PESI ve sPESI'nin benzer prognostik değeri olduğu saptanmıştır [90]. PESI risk skoru belirlemede objektif parametreleri içerir. PESI bazı araştırmacılar tarafından akut pulmoner emboli tanısı alan ve düşük mortalite riski olan hastalarda evde tedavinin uygunluğunu belirlemede de kullanılmıştır [91]. PESI'ye göre düşük risk grubunda olan hastalar DMAH verilerek ayaktan takip edilmiş ve aynı özelliklerde yatan hasta grubuna göre tedavinin etkinliği ve güvenliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır [91]. 11 farklı parametre içeren PESI özellikle acil kliniklerinde pratik kullanım için uygun değildir. Bu nedenle basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi (sPESI) oluşturulmuştur.

sPESI 6 farklı parametreden (yaş >80, nabız >110/dk, oksijen saturasyonu <%90, kronik kardiyopulmoner hastalık, kanser varlığı ve sistolik tansiyon <100mmHg) oluşmaktadır ve herhangi bir parametrenin pozitif olması halinde hasta yüksek riskli gruba girmektedir. sPESI: 0 puan düşük risk, sPESI ≥1 puan yüksek risk grubu olup bu grupta 30 günlük mortalite riskinde artış olduğu gösterilmiştir [92].

Lankeit ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PTE tanısı konulan hastalarda kısa dönemli mortaliteyi öngörmeye ESC ve sPESI modelleri karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite, sekonder sonlanım ise tüm nedenlere bağlı mortalite, nonfatal semptomatik rekürren VTE ve nonfatal major kanama



olarak belirlenmiştir. sPESI'ye göre düşük riskli hastalarda 30 günlük mortalite %0 iken ESC'ye göre düşük riskli hastalarda ise %3.4 olarak bulunmuştur. Sekonder sonlanım sPESI'ye göre düşük riskli hasta grubunda %1.8 iken ESC modeline göre düşük riskli hasta grubunda %5.8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sPESI grubunda ESC grubuna göre sensitivite ve negatif prediktif değer daha yüksek, negatif olabilirlik oranı daha düşük bulunmuştur. Böylelikle sPESI'nin ESC'ye göre ölümcül sonuçları dışlamada daha üstün olduğu gösterilmiştir [92].

Bu çalışmada sPESI modeline göre düşük riskli hastalarda ESC'ye göre daha düşük risk saptanmıştır. Burada ayaktan tedavi için düşük riskli hastalar sPESI grubunda daha fazla olup hem akut PTE'de klinik ağırlığı hem de eşlik eden hastalıkları göstermesi sPESI'nin gücünü göstermektedir. Sonuç olarak sPESI modeli ESC modeline göre düşük riskli hastaları herhangi bir laboratuvar ve görüntüleme yöntemine ihtiyaç olmaksızın daha doğru bir şekilde belirlemektedir [92].

Bir diğer çalışmada sPESI'nin şok indeksine göre (Nabız/Sistolik TA) 30 günlük prognozu daha iyi gösterdiği ve sPESI'nin düşük riskli hastaları belirlemede en az önceki ESC kılavuzlarında önerildiği gibi laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kadar doğruluk payı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada PESI I-II ya da sPESI düşük riskli hastalarda erken taburculuk ya da ayaktan tedavi düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir [92, 93] .

Yapılan bir çalışmada ayaktan takip edilecek ya da kısa bir yatıştan sonra taburcu edilecek düşük riskli hastaları tespit etmede PESI ya da sPESI'nin kullanılabileceği, ancak trombolitik tedavi uygulanacak normotansif yüksek riskli hastaları tespit edecek prognostik araçlar konusunda henüz bir uzlaşma bulunmadığı belirtilmiştir. Bu konuda geniş serili daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [60].

### **2.3.2. Kardiyak Enzimler**

Kardiyak enzimler, RVD'yi yansıtan, sağ ventrikülün aşırı yüklenmesine bağlı olarak miyokard kasından salınan ve miyokard hasarını gösteren hayli spesifik ve sensitif belirteçlerdir.

### 2.3.2.1. Troponinler

Kardiyak troponinler (troponin I, troponin T) PTE’de 6-12 saat içinde yükselmekte ve 2-3 gün içinde normal seviyeye ulaşmaktadır. PTE dışında akut koroner hastalık tablosu, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz, konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı atağında da troponinler yüksek seyretmektedir. Bir çalışmada artmış troponin seviyesi olan hastalarda advers olay sıklığı %43.6 iken, normal troponin seviyesine sahip hastalarda bu oran %14.7 olarak bulunmuştur [94].

PTE nedeniyle kaybedilen hastaların otopsilerinde, koroner arterlerin açık olmasına rağmen transmural RV infarktüsün geliştiği saptanmıştır [95]. Yapılan çok sayıda çalışmada, cTn’lerin (kardiyak troponin) PTE şiddeti ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve kısa dönem prognoz için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir [96-99].

Akut PTE hastalarında troponin düzeylerindeki artış akut koroner sendromlara kıyasla daha az ve daha kısa surelidir. Yine bazı PTE hastalarında erken dönemde negatif troponin sonuçları elde edilebiliyorken, 6-12 saat sonra serum troponin düzeylerinde artışlara rastlanabilmektedir [98]. Akut PTE’de troponin düzeylerinin sağ ventrikül hasarının yaygınlığı ile korele olduğu gösterilmiştir. Konstantinides ve ark. yaptıkları çalışmada akut PTE tanısı konmuş 106 hastanın 43’ünde (%41) troponin-I yüksekliği (>0.07 ng/mL), 39’unda (%37) troponin-T yüksekliği (>0.04 ng/mL) saptanmıştır [98].

### 2.3.2.2. NT-proBNP (N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide)

Nörohumoral aktivasyonun önemli göstergelerinden olan beyin natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP), iskemiden kısa bir süre sonra kardiyomiyositlerden sistemik dolaşıma girmektedir. Natriüretik peptitlerle hemodinamik olarak stabil PTE’de yapılan çalışmalarda düşük NT-proBNP seviyesinin ayaktan tedavi kriteri ve komplikasyonsuz gidişatın iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük NT-proBNP (500-1000 pg/mL) seviyesinin negatif prediktif değeri, yapılan çalışmalarda oldukça yüksek olup, %97-100 arasında bulunmuştur. Pro-BNP seviyesi PTE dışında kalp yetmezliği, ileri yaş, renal yetmezlik ve kronik akciğer hastalığı gibi birçok durumda yükselebilir. Dolayısıyla düşük saptanması aslında prognoz açısından daha anlamlıdır [94].

### 2.3.2.3. D-Dimer (Fibrin Yıkım Ürünü)

Pulmoner embolinin tanısında, özellikle düşük klinik olasılık durumlarında PTE'yi dışlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, D-dimer'in PTE için güçlü bir kısa dönem prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir [100]. Ancak yapılan farklı bir çalışmada ise kısa dönem mortalite ile D-dimer arasında bir ilişki tespit edilememiştir [101]. Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösteren diğer parametreler ile ilişkisi gösterilmesine rağmen, mortaliteyi öngörmedeki etkisi net değildir. Ayrıca, belirlenmiş net sınır değerlerinin olmaması ve düşük PPD nedeniyle PTE'nin prognoz değerlendirmesinde kullanımı önerilmemektedir [60].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız, Fakültemiz Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Nisan 2012 ve Mayıs 2014 arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yürütüldü. Çalışmaya göğüs hastalıkları servisi, polikliniği ve hastanemiz acil servisine başvuran akut PTE tanısı konulan, ayaktan ve yatarak takip edilen hastalar alındı. Çalışmaya ilgili tarihte başvuran ve akut PTE tanısı konulan yeni olgular alındı ve hastalar tanı anından sonra 90 güne kadar prospektif olarak takip edildi. İlk 30 gün içinde mortal seyreden olgular yanısıra ilk 90 gün içerisinde tüm nedenlere bağlı mortalite, tekrarlayan VTE ve kanama gelişen olgular kaydedildi. Ayrıca PTE ilişkili mortalite akut PTE tanısı konulan olgularda sağ ventrikül yetmezliği ve tekrarlayan pulmoner emboli gelişmesi olarak tanımlandı [102].

Objektif olarak doğrulanmış bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) veya yüksek olasılıklı akciğer perfüzyon sintigrafisi veya alt ekstremite doppler USG'de DVT varlığında orta olasılıklı perfüzyon sintigrafisi veya yüksek klinik olasılık ve destekleyen laboratuvar parametreleri ve EKO bulguları olan akut PTE tanısı alan tüm yeni olgular (dışlama kriterleri dikkate alınarak) çalışmaya dâhil edildi. Arteriyel hipoksemisi (oksijensiz saturasyonu  $<90$  ya da  $pO_2 < 60$  mmHg), sTA  $< 100$  mmHg, kanama diyatezi, major kanama (en az 2 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerektiren intrakraniyal, retroperitoneal, intraoküler vs. kanama, Hb değerinde 2 gr/dL veya daha fazla düşme), önceki 10 gün içerisinde yüksek riskte strok düşünülen olgular, önceki 14 gün içerisinde geçirilmiş GIS kanama, platelet sayısı  $< 75.000$ , renal yetmezlik (kreatin klirensi  $< 30$  mL/dk), heparine bağlı trombositopeni öyküsü veya heparin alerjisi, tedavi ve takibi engelleyen durumu (alkol bağımlılığı, psikoz, demans, evsizler, tutuklular) olan olgular ayaktan tedaviye alınmadı [80].

Objektif olarak doğrulanmış (toraks BT anjiyografi, yüksek olasılıklı akciğer perfüzyon sintigrafisi, veya alt ekstremite doppler USG ile kanıtlanmış DVT varlığında orta olasılıklı akciğer perfüzyon sintigrafisi ile) PTE tanısı alan hastalar çalışmaya dahil

edildi. Tanı sırasında kardiyak enzimler ve/veya NT-proBNP çalışıldı. Kardiyak enzimlerden high sensitive troponin-T (hsTroponin-T) ölçümünde Troponin-T hs STAT kiti kullanılmış olup elektrokemilüminesan yöntemi kullanıldı. Kardiyak troponin-I ölçümünde ise Troponin-I kiti kullanılmış olup kemilüminesan yöntemi kullanıldı.

Hastaların tanı anındaki vital bulguları, demografik verileri, tanı yöntemleri, laboratuvar bilgileri (kardiyak enzimler ve/veya pro-BNP, yaş, nabız, sistolik tansiyon, kanser, kronik kardiyopulmoner hastalık, saturasyon), advers durumlar (ölüm, kanama, vazopressor kullanımı vs) ve tedavi şekilleri (UFH, DMAH, Trombolitik, VKF) kaydedildi.

Hastalar troponin ve sPESI faktörlerine göre dört gruba ayrıldı. Negatif troponin ve sPESI düşük riskli hastalar grup-1'de; negatif troponin ve sPESI yüksek riskli hastalar grup-2'de, artmış troponin ve sPESI düşük riskli hastalar grup-3'te, artmış troponin ve sPESI yüksek riskli hastalar ise grup-4'te yer aldı. Troponin-I cut-off değeri 0,04 ng/mL; hsTroponin-T cut-off değeri 0,014 ng/mL olarak kabul edildi. Primer sonlanım ilk 90 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölümler, sekonder sonlanım ise nonfatal major kanama veya tekrarlayan VTE olarak tanımlandı. Grup-1'deki hastalar ayaktan tedavi edildi.

### 3.2. Olgular

Olgular onamları alındıktan sonra; başlangıç tedavisi ile 90 gün takip edildi. Orta riskli olgular aPTT takibi ile normalin 1.5-2.5 katı olacak şekilde standart heparin dozu ayarlanarak (80 IU/kg bolus ve takiben 18 IU/kg/saat sürekli infüzyon) ve trombüs yükü az, klinik stabil olgular (düşük riskli) da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 2x100 IU/kg/g tedavileri ile izlendi. Yüksek riskli PTE'li hastalara tPA (tissue plasminogen activator) 100mg/2saat ve takiben UFH verildi. Klinik ve takip açısından uygun hastalarda ilk bir hafta içerisinde oral antikoagülan tedavisine geçildi. Antikoagülan tedavinin mutlak kontraendike olduğu veyatekrarlayan VTE riski yüksek olan hastalara VKF takıldı.

Hastalarda kimlik numarası, dosya numarası, yaş, cinsiyet, başvurduğu yer, başvuru tarihi ve tanı tarihi, başvuru kliniği (göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi, senkop, bilinç değişikliği, bacak şişliği, ateş, yan ağrısı), risk faktörü, vital bulgular, parmak ucu oksijen

saturasyonu, kardiyak enzimler, tanı şekli (BTPA, Sintigrafi, Doppler USG), BTPA'daki trombüs lokalizasyonu (ilk başvuru anında), doppler USG ile DVT varlığı, EKO (EF, PAB, RVD, RV/LV) aldığı başlangıç ve idame tedaviler, tedavi altında gelişen durumlar (kanama, trombositopeni, kan transfüzyonu, Hb düşüşü, resüsitasyon gereksinimi, pozitif inotrop kullanımı, mekanik ventilatör ihtiyacı), akut dönemde Wells skoru, sPESI, eşlik eden diğer hastalıklar, laboratuvar parametreleri (AKG, Hemogram, RDW, CRP, BUN, Kreatinin, Sodyum, Albümin, D-Dimer, Troponin, Sedimentasyon, Kreatinin), tedavi şekli (ayaktan, yatarak), mortalite, sekonder sonlanım gibi parametreler kaydedildi.

### 3.3. İzlem

Hastalar tanı anında ve tedavi altında 3. ayda poliklinik kontrolleri ile takip edildi. Takiplere gelmeyen veya ek komorbidite nedeni ile immobil olan veya sosyoekonomik durumu sağlık merkezine kontrole gitmeye elverişli olmayan hastalarda telefon ile irtibat sağlandı. Kontrollerde antikoagülan tedavi uyumu, kanama veya tekrarlayan emboli sorgulandı. 90 gün içinde mortal seyreden olgular dijital ortamda tespit edildi.

### 3.4. İstatiksel Analiz

Hastalar troponin ve sPESI'ye göre 4 gruba ayrıldı.

Grup-1: Negatif troponin, sPESI düşük risk

Grup-2: Negatif troponin, sPESI yüksek risk

Grup-3: Artmış troponin, sPESI düşük risk

Grup-4: Artmış troponin, sPESI yüksek risk

Çalışmada ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırmaları Student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılması ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi ile yapıldı. Niteliksel verilerin analizleri ki-kare testi ile yapıldı. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı

(%) olarak gösterildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı. Hastaların ilk 30 gün ve 90 gündeki ölüm günleri Kaplan Meier analizi yapılarak şematize edildi (şekil-6 ve şekil-7).



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya akut PTE tanısı konulan toplam 213 hasta alındı. Ancak 7 hastanın troponin ve sPESI parametreleri elde edilemediğinden çalışmaya 206 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların %60.2'si kadın idi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 71 (58-80) olup, erkeklerin yaş ortalaması 69 (57-77), kadınların ise 73 (62-81) idi. Tanı yöntemleri incelendiğinde hastaların %93.2'sine (192 hasta) BT, %3.9'una (8 hasta) sintigrafi ve %1.5'ine (3 hasta) doppler USG ile tanı konuldu.

Hastaların başvuru semptomları arasında en sık dispne (%89.8), göğüs ağrısı (%21.8) ve bilinç değişikliği (%17.5) mevcuttu.

Kardiyak enzimlere bakıldığında 60 hastada NT pro-BNP çalışıldı. Ortanca NT pro-BNP değeri 2669 pg/mL (511.325-5590 pg/mL) olup bu hastaların %26.6'sında (16 hasta) 90 gün içinde ölüm, %15'inde (9 hasta) ise advers olay (nonfatal major kanama ve/veya tekrarlayan VTE) görüldü. Hem ölüm hem de advers olay görülen hastalarda NT pro-BNP değeri yüksek saptandı (>125pg/mL).

Troponinlere bakıldığında cTn-I ve hsTn-T çalışıldı. 81 hastada (%39.3) cTn-I düşük, 59 hastada (%28.6) cTn-I yüksek bulundu. Buna karşın 17 hastada (%8.3) hsTn-T düşük iken 49 hastada (%23.8) hsTn-T yüksek bulundu.

Toplam 143 hastaya doppler ultrasonografi çekildi. Bunların %48.3'ünde (69 hasta) DVT saptandı.

Çalışmaya alınan 177 hastaya ekokardiyografi çekildi. Bu hastaların %49.7'sinde (88 hasta) RVD saptandı. Grup-1'de yer alan hastaların ise %88.5'ine (46 hasta) ekokardiyografi çekildi. Bu hastaların %17.4'ünde (8 hasta) RVD saptandı. Grup-1'de ekokardiyografi çekilen 29 hasta ayaktan, 17 hasta ise hastanede tedavi edildi. Ayaktan



tedavi edilenlerde RVD oranı %20.6 (6 hasta) iken hastanede tedavi edilenlerde %11.7 (2 hasta) idi.

Wells skorlamasına göre hastaların %10.7'si düşük risk, %65.5'i orta risk ve %23.8'i yüksek riskli idi.

ESC 2008 kılavuzuna göre hastaların %5.8'i (12 hasta) masif, %75.7'si (156 hasta) submasif, %18.4'ü (38 hasta) ise nonmasif PTE iken yeni ESC 2014 kılavuzuna göre ise hastaların %5.8'i (12 hasta) yüksek risk, %26.7'si (55 hasta) orta-yüksek risk, %49'u (101 hasta) orta-düşük risk ve %18.4'ü (38 hasta) düşük riskli PTE grubunda idi.

Başlangıç tedavisine bakıldığında, çalışmaya alınan hastaların %22.3'üne (46 hasta) standart heparin, %64.6'sına (133 hasta) DMAH, %10.7'sine (22 hasta) trombolitik tedavi verildi. Ayrıca hastaların %2.4'üne (5 hasta) ise antikoagülan tedavi verilemediğinden VKF (vena kava filtresi) takıldı.

İdame tedavide ise hastaların %76.2'sine (157 hasta) DMAH, %16'sına (33 hasta) OAK verildi, %4.9'una (10 hasta) ise VKF takıldı. Yine hastaların %2.9'una (6 hasta) başvurudan sonra birkaç saat içerisinde ex olmaları ve %0.9'una (2 hasta) ise dış merkeze sevk nedeni ile kurumumuzda idame tedavi verilemedi.

Eşlik eden hastalıklara bakıldığında hastaların %14.6'sında (30 hasta) hipertansiyon, %7.8'sinde (16 hasta) pnömoni, %1'inde (2 hasta) sepsis, %2.4'ünde (5 hasta) extrapulmoner enfeksiyon (peritonit, idrar yolu enfeksiyonu) ve saptandı.

Hastanede yatan hastalarda ortalama yatış süresi 8 gün (6-12) idi. Hastaların %13'ünde (27 hasta) hastane mortalitesi saptandı. Hastanemizde mortal seyreden 26 hastanın %27'sinde (7 hasta) mortalite nedeni PTE iken, %73.1'inde (19 hasta) PTE dışı nedenlere bağlı idi. PTE dışı mortalite nedenleri; myokard enfarktüsü (1 hasta), kalp yetmezliği (1 hasta), sepsis (2 hasta), santral nedenler (1 hastada hidrosefali, 1 hastada pons tümörü, 1 hastada travma), kanserler (1 hastada endometrium kanseri, 3 hastada akciğer kanseri) ve multiorgan disfonksiyonu (7 hasta) idi. 1 hastada (%3.7) ise sevk edildiği dış merkezde mortalite saptandı ancak mortalite nedeni belirlenemedi.

#### 4.1.1. Advers Olaylar

Tedavi ile birlikte advers etkilere bakıldığında hastaların %5.8'inde (12 hasta) minör kanama izlenirken, %3.4'ünde (7 hasta) major kanama izlendi. Hastaların %15'ine (31 hasta) takip sırasında hipotansiyon gelişmesi nedeni ile pozitif inotrop tedavisi verildi.

Hastane mortalitesi gelişen hastaların 2'sinde (%8) 30 gün sonrasında (31. ve 34. günler) ölüm görülürken, 23 hastada 30 gün içinde ölüm görüldü. Grup-1'de 1 hasta (%1.9), grup-2'de 4 hasta (%9.1), grup-3'te 2 hasta (%28.6) ve grup-4'te 20 hastada (%19.4) hastane mortalitesi görüldü.

#### 4.2. Grupların Dağılımı

Çalışmaya alınan 206 hasta troponin ve sPESI'ye göre dört gruba ayrıldı. Negatif troponin ve sPESI düşük riskli hastalar grup-1'de, negatif troponin ve sPESI yüksek riskli hastalar grup-2'de, artmış troponin ve sPESI düşük riskli hastalar grup-3'te, artmış troponin ve sPESI yüksek riskli hastalar grup-4'te yer aldı.

Grup-I'de yer alan 52 hastanın 21'i ayaktan tedavi kriterlerini karşılamadığından hastanede tedavi edildi. Bu hastaların yatış gerekçeleri; eşlik eden hastalıklar, malignite açısından ileri inceleme, enfeksiyon ve sosyal endikasyon olup %3.4 ile en sık neden eşlik eden hastalıklar (nörolojik, renal hastalıkları, masif plevral efüzyon gibi) idi.

##### 4.2.1. 30 Günlük Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastalarda 30 günlük mortalite oranı %19.4 (40 hasta) idi. Hastaların 30 günlük mortalite ve sağkalım ilişkisi şekil-6'da gösterilmiştir.

30 günlük mortalite grup-1'de 1 hasta (%1.9), grup-2'de 5 hasta (%11.4), grup-3'de 2 hasta (%28.6) ve grup-4'te 32 hastada (%31.1) görüldü (şekil-4, tablo-5).

Gruplar arasındaki mortalite incelendiğinde grup 1-3, grup 1-4 ve grup 2-4 arasında 30 günlük mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulundu (şekil-5).

Yeni ESC sınıflamasına göre yüksek risk grubunda 5 hasta (%41.6), orta-yüksek risk grubunda 14 hasta (%25.5), orta-düşük risk grubunda 21 hastada (%20.8) 30 gün içinde ölüm görüldü ( $p=.002$ ). Düşük risk grubunda ise 30 günlük mortalite görülmedi (tablo-6).

Yeni ESC sınıflamasına göre risk grupları arasındaki mortalite incelendiğinde yüksek risk ile düşük risk, orta-yüksek risk ile düşük risk ve orta-düşük risk ile düşük riskli hastalar arasında 30 günlük mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p=.002$ ,  $p=.005$ ).

Hastaların %27.7'si (57 hasta) sPESI'ye göre düşük riskli, %72.3'ü (149 hasta) yüksek riskli olup düşük riskli 1 hastada (%1.7), yüksek riskli 39 hastada (%26.2) 30 gün içinde ölüm görüldü ( $p<0.01$ ).

Çalışmaya alınan hastaların %53.4'ünde (110 hasta) troponin yüksek iken %46.6'sında (96 hasta) ise troponin düşük bulundu. Troponin yüksek hastaların %30.9'unda (34 hasta), troponin düşük hastaların ise %6.3'ünde (6 hasta) 30 günlük mortalite saptandı ( $p<0.01$ ). cTn-I düşük 6 hastada (%7.4) 30 günlük mortalite görüldü. hsTn-T düşük hastalarda ise 30 günlük mortalite görülmedi (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p=.053$ ).

30 günlük mortalite oranı hastanede tedavi edilen hastalarda %22.8 (40 hasta) iken, ayaktan tedavi edilenlerde %0 idi ( $p=.003$ ).

#### **4.2.1.1. Advers Olaylar**

Çalışmaya alınan hastaların %4.4'ünde (9 hasta) sekonder sonlanım (nonfatal major kanama veya tekrarlayan VTE) saptandı.

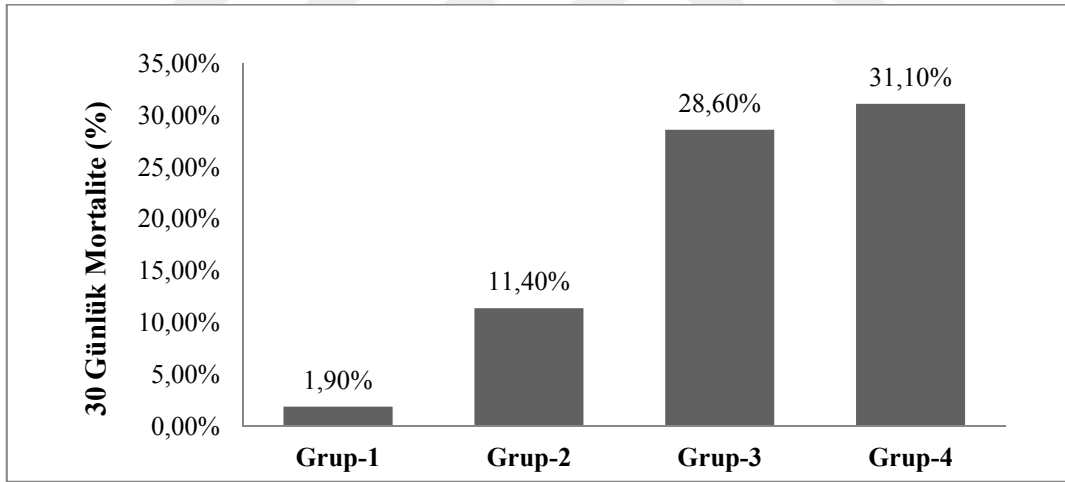
Sekonder sonlanım çalışmamızda hem gruplar arasında hem de ESC yeni kılavuzuna göre sınıflandırılan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Ekokardiyografide RVD saptananların %22.7'sinde (20 hasta), RVD saptanmayanların ise %8.9'unda (8 hasta) 30 gün içinde ölüm görüldü ( $p<0.01$ ).

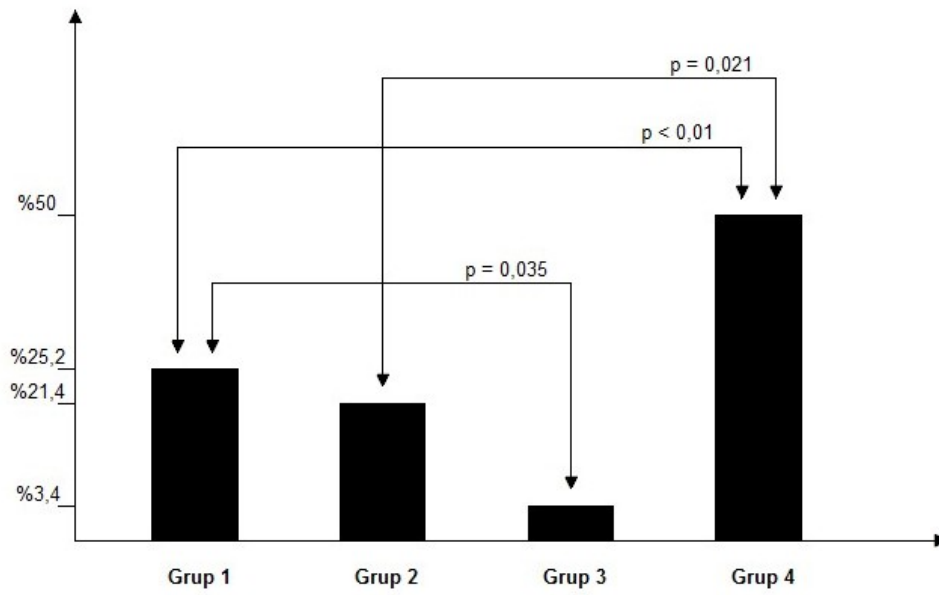
Hastaların %26.7'sinde (55 hasta) kanser saptandı. Bu hastalarda 30 günlük mortalite oranı %25.5 (14 hasta) iken, sekonder sonlanım oranı %7.3 (4 hasta) idi.

**Tablo-5:** PTE Olgularında Grupların 30 Günlük Mortalite ve Sekonder Sonlanım Oranları

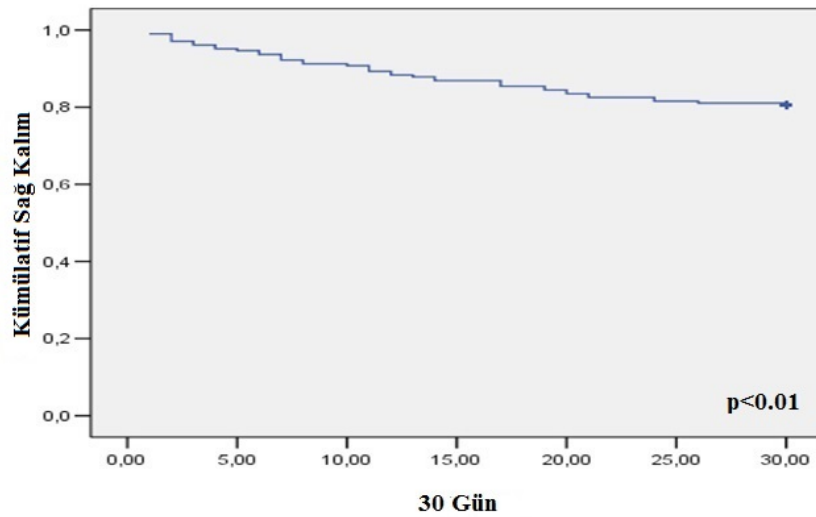
	30 günlük Mortalite n=40	Sekonder Sonlanım n=18
Grup-1 (n=52)	1/40	1/18
Grup-2 (n=44)	5/40	4/18
Grup-3 (n=7)	2/40	1/18
Grup-4 (n=103)	32/40	12/18



**Şekil-4:** PTE Olgularında Grupların 30 Günlük Mortalite Oranları



Şekil-5: PTE Olgularında Grupların 30 Günlük Mortalite ile İlişkisi



Şekil-6: PTE Olgularında 30 Gün İçinde Ölenlerde Ölüm Günleri ve Sağ Kalım İlişkisi

**Tablo-6:** PTE'de ESC 2014 Sınıflamasına Göre Risk Gruplarının 30 Günlük Mortalite ve Sekonder Sonlanım Oranları

Risk grupları	30 günlük Mortalite n=40	Sekonder Sonlanım n=18
Yüksek risk (n=12)	5/40	2/18
Orta-yüksek risk (n=55)	14/40	6/18
Orta-düşük risk (n=101)	21/40	9/18
Düşük risk (n=38)	0/40	1/18

#### 4.2.2. 90 Günlük Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastalarda 90 günlük mortalite oranı %28.2 (58 hasta) idi. Hastaların 90 günlük mortalite ve sağkalım ilişkisi şekil-8'de gösterilmiştir.

Grup-1'de 3 hasta (%5.7), grup-2'de 7 hasta (%15.9), grup-3'de 3 hasta (%42.8), grup-4'te 45 hastada (%43.7) 90 gün içinde ölüm görüldü (şekil-8). Grup-1'de ayaktan tedavi edilen 31 hastada 90 günlük mortalite oranı %3.2 (1 hasta,  $p=.002$ ) olup hastanede tedavi edilen 21 hastada ise %9.5 (2 hasta) idi.

Grup-1'de ayaktan ve hastanede tedavi edilenler arasında 90 günlük mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 1-3, grup 1-4 ve grup 2-4 arasında 90 günlük mortalite anlamlı bulundu (şekil-9). Doksan günlük mortalite saptanan hastaların %12.1'i (7 hasta) yüksek risk grubunda, %31'i (18 hasta) orta-yüksek risk grubunda, %53.4'ü (31 hasta) orta-düşük risk grubunda ve %3.4'ü (2 hasta) düşük risk grubunda yer aldı (tablo-8).

Doksan günlük mortalite yüksek risk ile düşük risk, orta-yüksek risk ile düşük risk ve orta-düşük risk ile düşük riskli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p=.004$ ,  $p=.004$ ).

Troponin düşük 96 hastanın %10.4 (10 hasta), troponin yüksek 110 hastanın %43.6'sında (48 hasta) 90 gün içinde ölüm saptandı ( $p<0.01$ ). Bununla birlikte 90 günlük mortalite görülen hastaların %17'sinde troponin negatif iken %83'ünde troponin yüksek saptandı (tablo-7). İlaveten 90 günlük mortalite cTn-I düşük 10 hastada (%12.3) görülürken hsTn-T düşük hastalarda görülmedi ( $p<0.01$ ).

RVD saptanan hastaların %28.4'ünde ,RDV saptanmayanların ise %17.9'unda 90 gün içinde ölüm görüldü. 90 gün içinde ölen hastaların ise %43'ünde ekokardiyografide RVD saptandı (tablo-7).

Troponin ve RVD'nin mortalite ile ilişkisine bakıldığında 90 günlük mortalitenin troponin yüksek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.01$ ), RVD'nin anlamlı olmadığı görüldü.

sPESI düşük riskli 57 hastanın %7'sinde (4 hasta), sPESI yüksek riskli 149 hastanın %36.3'ünde (54 hasta) 90 gün içinde ölüm görüldü ( $p<0.01$ ; tablo-9).

Kanser varlığı 90 günlük mortalitede anlamlı bulunmamakla birlikte kanseri olan 21 hastada (%38.2) 90 gün içinde ölüm görüldü.

ESC yeni sınıflamaya göre 90 günlük mortalitede sensitivite oranı orta-düşük risk grubunda en yüksek (%53) iken spesifite oranı ise yüksek risk grubunda en fazla (%97) bulundu (tablo-10).

90 günlük mortaliteyi öngörmeye sPESI ve troponin karşılaştırıldığında ise, yüksek riskli sPESI'de troponin yüksekliğine göre daha yüksek oranda sensitivite ve negatif prediktif değer saptandı (sırasıyla sensitivite:%94-%83, NPD:%93-%90, tablo-10).

#### **4.2.2.1. Advers Olaylar**

Grup-1 hastaların %1.9'u (1 hasta), grup-2 hastaların %2.3'ü (1 hasta), grup-3 hastaların %14.3'ü (1 hasta) ve grup-4 hastaların %5.8'inde (6 hasta) sekonder sonlanım saptandı.

Sekonder sonlanım grup-1'de ayaktan ve hastanede tedavi edilenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Gruplar arasında sekonder sonlanım istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yeni ESC sınıflamasına göre yüksek risk grubunda 2 hasta (%16.6), orta-yüksek risk grubunda 4 hasta (%7.3), orta-düşük risk grubunda 2 hasta (%1.9) ve düşük risk grubunda 1 hastada (%2.6) sekonder sonlanım saptandı. Sekonder sonlanım görülen hastaların risk grupları arasındaki dağılımı tablo-8'de gösterilmiştir.

sPESI düşük riskli hastalarda sekonder sonlanım oranı %3.5 (2 hasta) iken sPESI yüksek riskli hastalarda %4.7 (7 hasta) olarak saptandı. Bununla birlikte sPESI ile sekonder sonlanım istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tablo-9).

Troponin negatif hastalarda sekonder sonlanım oranı %2.1 (2 hasta) iken troponin yüksek hastalarda %6.4 (7 hasta) olarak bulundu. Ancak troponin ile sekonder sonlanım istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

EKO'da RVD saptanan hastalarda sekonder sonlanım RVD saptanmayanlara göre daha yüksek (sırasıyla %6.8-%2.2) bulundu. Ancak RVD ile sekonder sonlanım istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Rekürren VTE saptanan 2 hastada (%100) RVD saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=.246$ ).



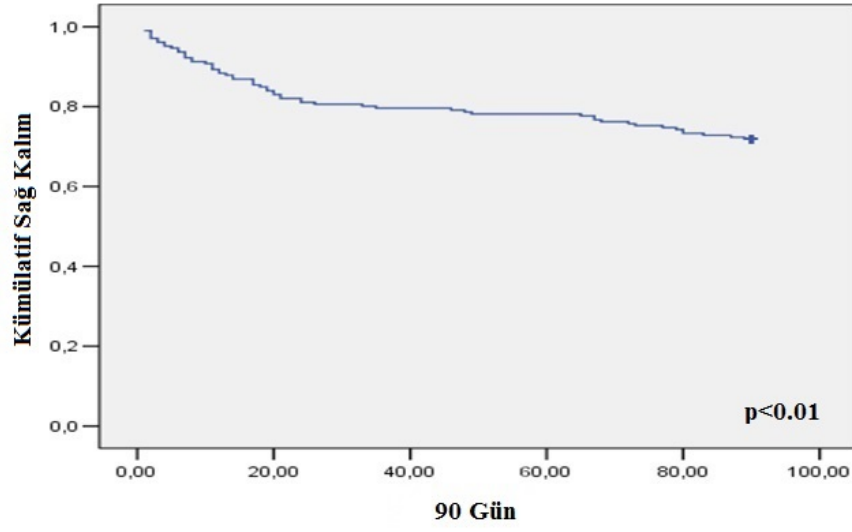
**Tablo-7:** PTE Olgularının Demografik Özellikleri, Risk Faktörleri VE Laboratuvar Bulgularına Göre 90 Günlük Sağ Kalım-Mortalite Bulguları

	Hasta Sayısı n=206 (%)	90 Günlük Mortalite	
		Evet n=58 (%)	Hayır n=148 (%)
<b>Demografik Özellikler</b>			
Yaş /yıl	71 (58-80)	74,5 (67-82)	70 (57-80)
Yaş>80 /yıl	48 (23)	18 (31)	30 (20)
Erkek Cinsiyet	82 (40)	24 (41)	58 (40)
<b>Risk Faktörleri</b>			
İmmobilite	104 (51)	35(60)	69 (47)
Cerrahi	23 (12)	3 (5)	20 (14)
Kanser	55 (27)	21 (36)	34 (23)
Önceki DVT/PTE	12 (6)	4 (7)	8 (5)
<b>Klinik Bulgular</b>			
Ortalama Nabız /dk n=205	95±21.7	101±22.2	93±21.1
Nabız≥110 /dk	46 (23)	18 (31)	28 (19)
Ortalama Sistolik Tansiyon /mm-Hg n=205	118±22.3	114±24.6	120±21.2
Solunum Sayısı /dk n=205	22 (20-26)	24 (20-28)	20 (20-24)
Ortalama pH n=140	7.42±0.07	7.41±0.09	7.43±0.06
pO <sub>2</sub> /mm-Hg n=140	69.3 (58.6-85)	73.3 (54.4-86.1)	68.3 (59.0-85.0)
Ortalama pCO <sub>2</sub> /mm-Hg n=140	33.7±8.55	32.9±7.9	34.1±8.89
SaO <sub>2</sub> / %	94 (91-96)	94 (86-96)	94 (91-96)
SaO <sub>2</sub> < %90	41 (21)	16 (31)	25 (17)
<b>Troponin* (ng/mL)</b>			
Düşük	96 (47)	10 (17)	86 (58)
Yüksek	110 (53)	48 (83)	62 (42)
<b>RVD** (n=177)</b>			
Yok	89 (43)	16 (28)	73 (49)
Var	88 (43)	25 (43)	63 (43)
Bilinmeyen	29 (14)	17 (29)	12 (8)
<b>sPESI</b>			
Düşük Risk (0 puan)	57 (27.7)	4 (6.9)	53 (35.8)
Yüksek Risk (≥1 puan)	149 (72.3)	54 (93.1)	95 (64.2)

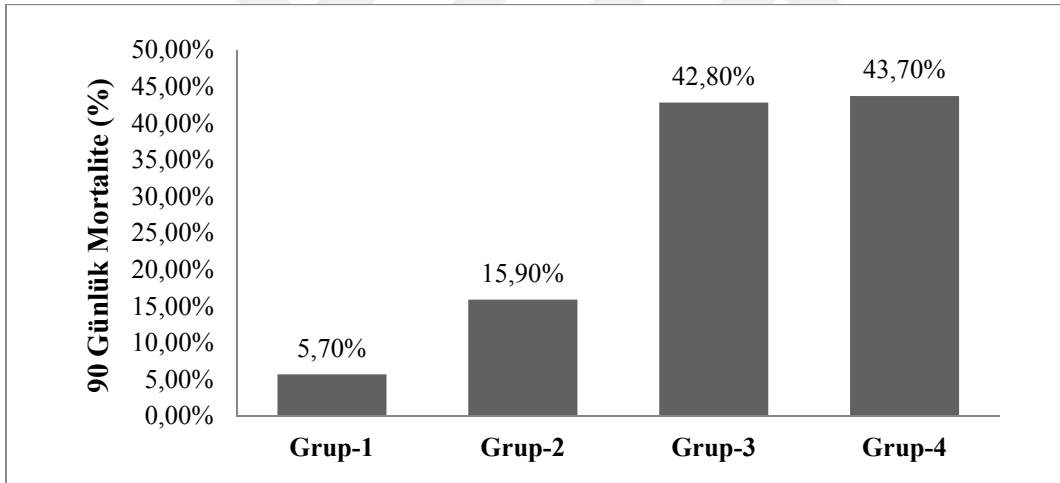
Veriler standart derivasyon ve IQR olarak verilmiştir.

\* Troponin-I cut-off değeri 0.04 ng/mL; troponin-T cut-off değeri 0.014 ng/mL olarak kabul edildi.

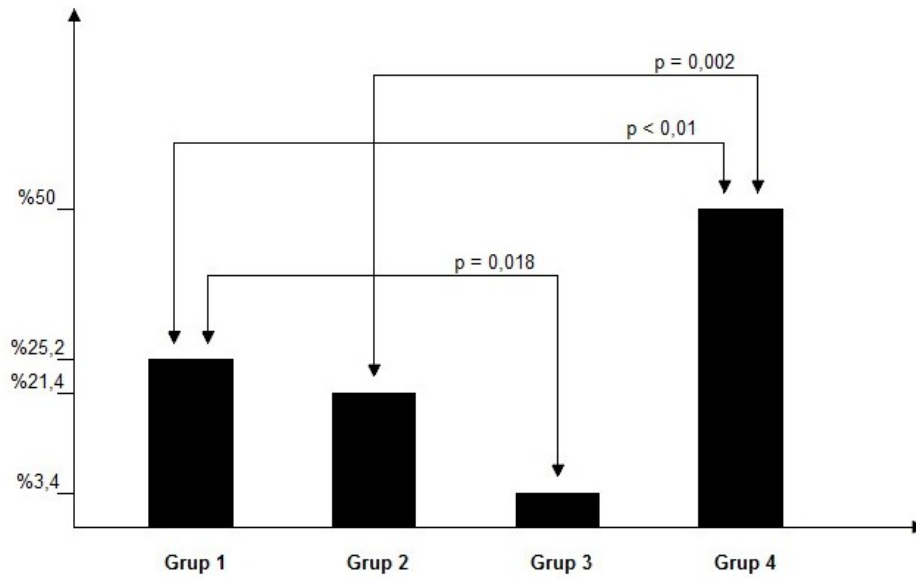
\*\* RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu (Ekokardiyografik incelemede PAB>35mmHg ve/veya RV/LV>0.9 ve/veya TAPSE<1.6 cm olması halinde RVD olarak kabul edildi)



Şekil-7: PTE Olgularında 90 Gün İçinde Ölenlerde Ölüm Günleri ve Sağ Kalım İlişkisi



Şekil-8: PTE Olgularında Grupların 90 Günlük Mortalite Oranları



**Şekil-9:** PTE Olgularında Grupların 90 Günlük Mortalite ile İlişkisi

**Tablo-8:** PTE’de ESC 2014 Sınıflamasına Göre Risk Gruplarının 90 Günlük Mortalite ve Sekonder Sonlanım Bulguları

Risk Grubu	Hasta Sayısı n=206 (%)	90 Günlük Mortalite n=58	Sekonder Sonlanım n=18
Yüksek	12 (5.8)	7/58	2/18
Orta-yüksek	55 (26.7)	18/58	6/18
Orta-düşük	101 (49)	31/58	9/18
Düşük	38 (18.4)	2/58	1/18

**Tablo-9:** PTE Olgularında sPESI ile 90 Günlük Mortalite ve Sekonder Sonlanım İlişkisi

	Hasta Sayısı n (%)	90 günlük Mortalite n (%)	p	Sekonder Sonlanım n (%)	p
sPESI=0	57 (27.6)	4 (6.9)	<b>&lt;0.01</b>	2 (3.5)	0.165
sPESI≥1	149 (72.3)	54 (36.3)		16 (10.7)	

**Tablo-10:** PTE’de 90 Günlük Mortaliteyi Öngörmeye Yeni ESC Sınıflaması, sPESI ve Troponine Göre Sensitivite, Spesifite, PPD, NPD Bulguları

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
<b>Yeni Sınıflama (ESC 2014)</b>				
Yüksek risk	12	97	58	74
Orta-yüksek risk	31	75	33	74
Orta-düşük risk	53	53	31	74
Düşük risk	3	76	5	67
<b>sPESI</b>				
Düşük risk (=0 puan)	7	64	7	64
Yüksek risk ( $\geq 1$ puan)	94	36	36	93
<b>Troponin*</b>				
Düşük	17	42	10	56
Yüksek	83	58	44	90

1.PPD: Pozitif prediktif değer

2.NPD: Negatif prediktif değer

\*Troponin-I cut-off değeri 0.04 ng/mL; troponin-T cut-off değeri 0.014 ng/mL

## 5. TARTIŞMA

Akut PTE tanısı alan hastalarda ayakta tedaviye yönelik bazı risk modelleri kullanılmıştır. Ayaktan tedavi edilecek düşük riskli hastalar PESI, sPESI, Hestia kriterleri, kardiyak troponin-I düzeyine göre belirlenmiştir [81, 92, 101-103]. Fakat tek başına bu risk modellerinin dikkate alınması ve standart bir yaklaşımın belirlenmesi de aslında mümkün değildir. Bu nedenle eşlik eden komorbiditeler, hasta uyumu, kanama riski ve en önemlisi hemodinamik durum gözardı edilemez. Dolayısıyla klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ve hasta odaklı yaklaşım benimsenmelidir.

Bizim bilgilerimize göre daha önce sPESI ve troponin kullanılarak ayakta tedavi edilecek hastalar belirlenmemiştir. Bu çalışmada sPESI düşük riskli ve troponin negatif olan 31 hasta (%59.6) ayakta tedavi edildi ve bu hastalarda 90 günlük mortalite oranı %3.2 olarak bulundu. En yüksek mortalite ise yüksek riskli sPESI ve artmış troponin seviyesi olan hastalarda görüldü. Dolayısıyla sPESI ve troponin kombine edildiğinde düşük riskli sPESI ve artmış troponine sahip hastaların güvenle ayakta tedavi edilebileceği söylenebilir. Bununla birlikte kanser varlığı sPESI skorlamasında gözardı edildi.

Çalışmamızda troponin ve sPESI'ye göre belirlenen gruplar içerisinde 90 günlük mortalite; grup-1'de %5.7, grup-2'de %15.9, grup-3'de %42.8 ve grup-4'te %43.7 oranında saptandı ( $p < 0.01$ ). Bununla birlikte ESC kılavuzuna göre düşük riskli hastalarda 90 günlük mortalite %5.3 idi.

Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde ayakta tedavi edilen ya da erken taburcu edilen hastalarda erken mortalite için düşük riskli hastalar tayin edilmiştir. Metaanalizde sPESI, PESI ve ESC modelinin sensitivitesi sırasıyla %92, %89 ve %88 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bu metaanalizde yüksek riskli hastalarda mortalite düşük riskli hastalara göre 4 kat yüksek bulunmuştur [103].

Lankeit ve ark. yaptığı bir çalışmada 30 günlük sonuçları karşılaştırmada sPESI ve ESC modelleri kullanılmıştır. sPESI düşük riskli hastalarda 30 günlük mortalite %0 iken ESC'ye göre düşük riskli hastalarda %3.4 (%95 CI, 0.9-5.8) olarak bulunmuştur [92].

Özsu ve ark. tarafından yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada ESC'ye göre düşük riskli hastalarda 30 günlük mortalite oranı %0 iken, sPESI'ye göre düşük riskli hastalarda ise %2.1 olarak bulunmuştur [104].

Bizim çalışmamızda ayakta tedavi edilen hastalar ESC 2014 kılavuzuna göre düşük riskli grupta yer almaktadır. 30 günlük mortalite ESC 2014 kılavuzuna göre düşük riskli hastalarda %0 olup ( $p<0.01$ ) sPESI'ye göre düşük riskli hastalarda %1.7 olarak bulundu ( $p<0.01$ ). Aynı zamanda kanseri gözardı edilen düşük riskli hastaların da ESC sınıflaması ile uyumlu olarak ayakta tedavi edilebileceği gösterildi.

Ayaktan tedavi edilen hastalarda mortalite, tekrarlayan VTE ve major kanamanın karşılaştırıldığı ve tablo-4'te özetlenen çalışmalar incelendiğinde ayakta tedavi edilen hastalarda 90 günlük mortalite %0-5 arasında saptanmıştır. Başka bir metaanalizde ise 1576 hasta incelenmiş olup ayakta tedavi edilen hastalarda tekrarlayan VTE %1.7, major kanama %0.97 ve mortalite ise %1.9 olarak bulunmuştur [105]. Bizim çalışmamızda ise ayakta tedavi edilen hastalarda major kanama ve tekrarlayan VTE oranı %0 iken 90 günlük mortalite oranı %3.2 olarak bulundu ( $p=.002$ ).

Vali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ayakta tedavi için seçilen hastalarda PESI yanısıra; troponin değeri normal olan, tomografide santral damarlarda dolum defekti ya da sağ ventrikül yüklenme bulguları olmayan hastalar düşük riskli olarak değerlendirildi ve ayakta tedavi edilmiştir. 90 günlük takipte tüm hastaların %0.6'sında (5 hasta) mortalite görülürken ayakta tedavi edilenlerde görülmemiştir. Çalışmada ayakta tedavi ile hem gereksiz hastane yatışları önlediği hem de hastane yatışlarından kaynaklanan maliyetin de azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise maliyet analizi yapılmadı [106].

Ayaktan tedavi için kısıtlama sayısı arttıkça mortalitenin daha düşük olduğu söylenebilir. Fakat bu da ayakta tedaviye aday hasta sayısını kısıtlamaktadır. Oysa tüm PTE hastalarının yaklaşık 1/3'ü düşük riskli grupta yer almaktadır [104].

Zondag ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada akut PTE tanısı alan hastalar 11 kriterden oluşan Hestia kriterlerine göre düşük ya da yüksek riskli olarak sınıflandırılmış ve düşük riskli hastalar ayaktan tedavi edilmiştir. Ayaktan tedavi edilen hastalarda major kanama, tekrarlayan VTE, tekrarlayan PTE ve 90 günlük mortalite sırasıyla %0.7, %2, %0 ve %1 olarak bulunmuştur. Hastanede tedavi edilenlerde ise major kanama, tekrarlayan VTE ve mortalite daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %4.8, %3.9 ve %9.6). Çalışmada düşük riskli hastaların güvenle ayaktan tedavi edilebileceği gösterilmiştir [107].

Aujesky ve ark. tarafından yapılan, ayaktan ve hastanede tedavi edilen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada akut PTE tanısı konulan, PESI I-II grubundaki hastalar düşük riskli olarak kabul edilmiş ve ayaktan tedavi edilmiştir. Hastanede tedavi edilenlerde tekrarlayan VTE ve major kanama görülmezken, ayaktan tedavi edilenlerde sırasıyla %0.6 ve %1.8 olarak bulunmuştur. Her iki hasta grubunda ölen birer hastada (%0.6 ve %0.6) ise ölüm nedeninin PTE olmadığı saptanmıştır [91].

Agterof ve ark. tarafından yapılan 152 hastayı içeren bir başka çalışmada ise klinik olarak düşük riskli ve NT pro-BNP düzeyi <500 pg/mL olanlarda 3 aylık takip boyunca ölüm, tekrarlayan VTE ve major kanama görülmemiştir [86].

Bizim çalışmamızda ise ayaktan tedavi edilen hastalarda major kanama, tekrarlayan VTE ve 90 günlük mortalite oranları sırasıyla %0, %0 ve %3.2 idi. Ayaktan tedavi alan ve ölen 1 hastada ise ölüm nedeni terminal akciğer kanseri idi. Bu sonuçlardan sadece 90 günlük mortalite anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). Ayrıca çalışmamızda Hestia çalışması sonuçları ile korele olarak ayaktan tedavi edilenlerde primer ve sekonder sonlanım, hastanede tedavi edilenlere göre daha düşük bulundu. Grup-1'de 90 günlük mortalite ve sekonder sonlanım ayaktan ve hastanede tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yapılan bazı çalışmalarda akut PTE'de prognoz ve mortaliteyi değerlendirmede kardiyak troponin ve sPESI karşılaştırılmış, troponin negatif ve sPESI düşük riskli hastalarda mortalite anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Özsu ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada normotansif PTE hastalarında kardiyak troponinler (cTn-T

ve hsTn-T) ile sPESI karşılaştırılmıştır. Çalışmada 30 günlük mortalite %13.2 olarak bulunmuştur. 30 günlük mortaliteyi belirlemede hsTn-T (high sensitive troponin T) ve yüksek sPESI kombinasyonu tek başına her iki parametreye göre daha değerli bulunmuştur [OR: 27.6 (95% CI: 3.5–217)]. 30 günlük mortalite ve 6 aylık klinik sonuçları öngörmeye en yüksek negatif prediktif değer tek başına sPESI yüksekliğinde bulunmuştur (sırasıyla %100, %91). 30 günlük mortalite; troponin (hsTnT) negatif ve sPESI düşük riskli hastalarda %0, troponin veya sPESI yüksekliği olanlarda %0.8 her ikisinin de yüksek olduğu hastalarda ise %12.4 olarak bulunmuştur [108].

Emad ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada PTE'nin ayaktan tedavisinde high sensitive cardiac troponin-I'nın (HscTn-I) oldukça değerli olduğu gösterilmiştir. Klinik risk sınıflandırmasında ise PESI kullanılmıştır. PESI:I-II grubunda olanlar düşük riskli, PESI:III-V grubunda olanlar ise yüksek riskli olarak iki gruba ayrılmıştır. Klinik sonuçlar ise major (ölüm, kardiyopulmoner resüsitasyon veya trombolitik tedavi) ve minör (yoğun bakım ünitesine yatış veya vena kava filtresi takılması) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Çalışmada troponin negatif hastalarda mortalite görülmemiştir. PESI yüksek riskli hastalarda major sonuçlar %8.3 ( $p=.004$ ) iken minör sonuçlar ise %18.5 ( $p<0.01$ ) olarak bulunmuştur [109].

Lankeit ve ark. tarafından yapılan, sPESI ve troponinin hemodinamik olarak stabil hastalarda prognozu değerlendirmede kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada ise 6 aylık mortalite oranları troponin negatif ( $hsTnT<14$  pg/mL) ve sPESI düşük riskli hastalarda %0.8; troponin veya sPESI yüksekliği olanlarda %8.2, her ikisinin de yüksek olduğu hastalarda ise %15.8 olarak bulunmuştur ( $p<0.01$ ) [110].

Bizim çalışmamızda hsTn-T ve cTn-I kullanılmış olup 90 günlük mortaliteyi öngörmeye yüksek riskli sPESI'de troponine kıyasla daha yüksek sensitivite (sırasıyla %94 ve %83) ve negatif prediktif değer (sırasıyla %93 ve %90) saptandı. 90 günlük mortalite kardiyak troponin-I negatif hastalarda %12.3 ( $p<0.01$ ), hsTn-T negatif olanlarda ise %0 idi ( $p<0.01$ ). 30 günlük mortalite, 90 günlük mortalite ve hastane mortalitesinde kardiyak troponin-I anlamlı bulunurken (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p=.006$ ); hsTn-T sadece 90 günlük mortalitede de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ). 90 günlük mortalite; troponin negatif hastalarda %10.4, sPESI düşük riskli hastalarda %7 ( $p=<0.01$ ) iken 30



günlük mortalite; troponin negatif hastalarda %6.3 ( $p<0.01$ ), sPESI düşük riskli hastalarda ise %1.7 olarak bulundu ( $p<0.01$ ). Troponinin tek başına yüksek olduğu grupta 90 günlük mortalite troponinin tek başına negatif olduğu gruba göre daha yüksek bulundu (sırasıyla %42.8 ve %15.9). Bu nedenle ayaktan tedavi seçiminde başvuru anında öncelikle sPESI hesaplanması daha sonra kardiyak marker bakılması primer kriter olarak kabul edilebilir. Ayrıca sPESI modeli herhangi bir laboratuvar ve görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmadan kolaylıkla elde edilebilir. Böylece her iki parametrenin de negatif sonuçlanması ile bu hastaların ayaktan tedavi edilmesi mümkündür.

Akut PTE'de ölümlerin çoğu başvurunun ilk birkaç saati içinde ve henüz tanı konulamadan gerçekleşmektedir. Tanı konulamamış PTE nedeniyle hastane mortalitesi %30'a kadar yükselirken, tanı konulan olgularda hastane mortalitesi %8 civarına düşmektedir [111]. Bizim çalışmamızda ise hastane mortalitesi %13.1 (27 hasta) olarak bulundu. Ayaktan tedavi edilen hastalarda ise hastane mortalitesi görülmedi ( $p=.017$ ).

Yapılan bazı çalışmalarda masif ve submasif PTE saptanan hastalarda 30 günlük mortalite, 90 günlük mortalite ve hastane mortalitesi karşılaştırılmıştır. MAPPET çalışmasında 30 günlük mortalite oranı masif PTE hastalarında belirlenememiş olup submasif hastalarda %9.6 olarak bulunmuştur. 90 günlük mortalite ICOPER çalışmasında masif PTE'de %52.4, submasif PTE'de %14.7 iken; RIETE çalışmasında masif PTE'de %9.3, submasif PTE'de ise %3 olarak bulunmuştur. Hastane mortalitesi ise EMPEROR çalışmasında masif hastalarda %14.6 iken submasif hastalarda %3 olarak bulunmuştur. Ayrıca trombolitik verilen masif ve submasif hastalarda 90 günlük mortalite de karşılaştırılmıştır. MAPPET çalışmasında submasif hastalarda trombolitik tedavi sonrası 30 günlük mortalite trombolitik öncesine göre daha düşük iken (sırasıyla %4.7 ve %9.6), ICOPER ve RIETE çalışmalarında 90 günlük mortalitede, submasif hastalarda trombolitik tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artış saptanmıştır (sırasıyla %21 ve %7.7) [112].

Bizim çalışmamızda ise 30 günlük mortalite oranı masif PTE saptanan hastalarda %41.6 (5 hasta,  $n=12$ ), submasif hastalarda %22.4 (35 hasta,  $n=156$ ), nonmasif hastalarda %0 ( $n=38$ ) olarak bulundu. 90 günlük mortalite oranı masif PTE'de %58.3 (7 hasta), submasif PTE'de %31.4 (49 hasta), nonmasif PTE'de ise %5.3 (2 hasta) idi ( $p<0.01$ ). Hastane mortalitesi ise masif PTE'de %33.3 (4 hasta), submasif PTE'de %13.5 (21 hasta),

nonmasif PTE'de ise %0 olarak bulundu ( $p=.003$ ). Trombolitik verilen masif ve submasif hastalarda 30 günlük mortalite trombolitik verilmeyenlere göre daha düşük idi (sırasıyla %40 ve %20). Buna karşın 90 günlük mortalite oranı trombolitik verilen masif hastalarda trombolitik verilmeyenlere göre daha düşük (%40) iken submasif hastalarda ise daha yüksek (%35) bulundu.

Akut PTE'de hemodinamik olarak stabil hastalarda ekokardiyografide RVD saptanması prognozu önemli derecede etkileyebilir [2]. Yapılan iki meta-analizde hemodinamik parametreleri stabil olan hastalarda ekokardiyografide RVD saptanmasının kısa dönem mortalitede risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [103, 113]. Grifoni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada normotansif ve RVD saptanmayan 97 hastanın hiçbirinde şok ve PTE'ye bağlı ölüm olmadığı bildirilmiştir [114]. Bizim çalışmamızda ise 90 günlük mortalite oranı RVD saptanan hastalarda %28.4 (25 hasta), RVD saptanmayanlarda %17.9 (16 hasta) olarak bulundu. Kardiyak troponinler ve RVD'nin mortalite ile ilişkisine bakıldığında, troponin yüksek hastaların %43.6'sı, RVD saptanan hastaların ise %28.4'ünde 90 gün içinde ölüm görüldü (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p=.142$ ). Bu verilere göre kardiyak troponinlerin 90 günlük mortaliteyi ön görmede RVD'ye üstün olduğu saptandı.

Kanser VTE risk faktörleri arasında yer almaktadır. Literatürde kanser %19-28 oranında risk faktörü olarak bildirilirken bu oran ülkemiz verilerine göre %1.6-19.5 olarak bulunmuştur [115]. Bizim çalışmamızda ise kanser %22.8 oranında risk faktörü olarak bulundu. Asemptomatik veya insidental PTE tanısı konulan olgularda altta yatan tanı konulmamış kanser olabilir. Yapılan bir çalışmada VTE sonrası gizli kanser prevalansı ilk 2 yıl içinde %2.2-12 arasında bulunmuştur [116]. Son yıllarda yapılan diğer çalışmalarda kanser hastalarının %2.5 ile %10.7'sinde asemptomatik ya da insidental VTE saptandığı bildirilmiştir [113]. Kanser hem PESI hem de sPESI parametreleri içinde yer almaktadır. Tek başına bir hastada kanser varlığı bile yüksek riskli sPESI olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda kanseri olan olguların bir kısmı ayaktan tedavi edilmiştir [79, 80, 84, 117]. Siragusa ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada kanseri olmasına rağmen akut DVT ve/veya PTE tanısı konulan hastalarda tekrarlayan VTE ve major kanama, ayaktan ve hastanede tedavi edilen hastalarda farklı bulunmamıştır [118].

Bizim çalışmamızda ise ayaktan tedavi edilen 31 hastanın %51.6'sında (16 hasta) kanser saptandı. Kanseri olan 55 hastanın ise hastaların %29'u, kanseri olmayanların %9.9'u ayaktan tedavi edildi ( $p<0.01$ ). Kanser varlığı 30 günlük mortalite, 90 günlük mortalite ve hastane mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayaktan tedavi edilenlerin %51.6, hastanede tedavi edilenlerin %22.3'ünde kanser mevcuttu ( $p=.002$ ). Aynı zamanda sPESI düşük riskli hastaların yaklaşık yarısında (%43.9) kanser mevcuttu. Tüm bu verilere göre kanser varlığının tek başına yatış kriteri olarak değerlendirilmeyeceği gibi laboratuvar ve klinik parametreleri stabil hastalarda kanser varlığının sPESI'den dışlanabileceği iddia edilebilir.

Akut PTE tanısı alan ve kanseri olan 138 hastanın prospektif incelendiği bir çalışmada ayaktan tedavi edilen hastalarda 30 günlük mortalite %3 iken 90 günlük mortalite ise %10 olarak bulunmuştur [119]. Bizim çalışmamızda ise ayaktan tedavi edilen ve kanseri olan 16 hastanın hiçbirinde 30 günlük mortalite saptanmaz iken 90 günlük mortalite %6.3 (1 hasta) olarak saptandı.

Tüm bu veriler ile birlikte çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da vardı. Birincisi; ayaktan tedavi edilen hastalar tüm hasta popülasyonunun %15'i (31 hasta) olup bu hastalarda mortalitenin neden bazı çalışmalara göre daha yüksek bulunduğu kısıtlı hasta sayısı ile ilgili olabilir. İkincisi; grup-I'deki hastaların bir kısmı çeşitli nedenlerden dolayı (komorbidite, ileri inceleme, enfeksiyon, sosyal endikasyon) ayaktan tedavi edilemedi ve bu nedenle hastanede tedavi alan hasta sayısı beklenenden daha fazla bulundu. Üçüncüsü; hem 30 günlük hem de 90 günlük mortalite en yüksek oranda grup-4'te saptandı. Bu da hastaların %50'sinin grup-4'te (103 hasta) yer alması ile açıklanabilir. Dördüncüsü; her hastaya EKO çekilemediğinden gerçek RVD oranlarının belirlenemedi. Beşincisi; çalışmamız tek merkezli olup üçüncü basamak sağlık kurumunda yürütüldüğünden, kurumumuza başvuran ve akut PTE tanısı konulan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde %66'sının ileri yaşlı (>65 yaş), hemodinamik parametreleri unstabil ve çeşitli komorbid hastalıkları (HT, DM, kalp hastalığı, nörolojik hastalık v.s) olduğu görüldü. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların yarısının yüksek riskli olması da mortalitenin diğer çalışmalara göre yüksek bulunmasını açıklamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda akut PTE tanısı konulan hastalarda sPESI düşük riskli ve troponin negatif olanların güvenle ayaktan tedavi edilebileceği, bu hastalarda ayaktan veya hastanede tedavi edilenler arasında mortalite ve advers olaylar açısından fark olmadığı, bununla birlikte tek başına kanser varlığının çoğunlukla hastaneye yatış gerekçesi olmadığı ve mortaliteyi de önemli oranda etkilemediği de gösterildi.



## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda akut PTE'de ayaktan tedavi için seçilecek hastalarda kullanılan iki parametre (troponin ve sPESI) mortalitede anlamlı bulunurken (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.01$ ), sekonder sonlanımda anlamlı bulunmadı.
2. Hastaların %25.2'si (52 hasta) troponin negatif ve sPESI düşük riskli grupta (grup-1), %21.4'ü (44 hasta) troponin negatif ve sPESI yüksek riskli grupta (grup-2), %3.4'ü (7 hasta) artmış troponin ve sPESI düşük riskli grupta (grup-3), %50'si (103 hasta) artmış troponin ve sPESI yüksek riskli grupta (grup-4) yer aldı.
3. Yeni ESC sınıflamasına göre hastaların %5.8'i yüksek riskli, %26.7'si orta-yüksek riskli, %49'u orta-düşük riskli, %8.4'ü düşük riskli idi.
4. Troponin negatif ve sPESI düşük riskli hastalar yeni ESC sınıflamasına düşük risk grubunda olup her iki hasta grubunda 90 günlük mortalite yaklaşık olarak aynı bulundu (sırasıyla %5.7 ve %5.3).
5. Yeni ESC sınıflamasına 90 günlük mortalitenin öngörülmesinde sensitivite en yüksek oranda orta-düşük risk grubunda (%53), spesifite en yüksek oranda (%97) yüksek risk grubunda bulundu.
6. 90 günlük mortalitenin öngörülmesinde yüksek riskli sPESI'de sensitivite ve negatif prediktif değer troponin yüksekliğine göre daha yüksek bulundu (sırasıyla sensitivite %94-%83, NPD:%93-%90).
7. Yeni ESC sınıflamasına yüksek ile düşük risk, orta-yüksek ile düşük risk ve orta-düşük ile düşük riskli hastalarda 30 günlük ve 90 günlük mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla 30 günlük mortalite için  $p<0.01$ ,  $p=.002$ ,  $p=.005$ ; 90 günlük mortalite için  $p<0.01$ ,  $p=.004$ ,  $p=.004$ ).

8. Çalışmaya alınan hastalarda 30 günlük mortalite oranı %19.4 (40 hasta) iken 90 günlük mortalite oranı %28.2 (58 hasta) idi. 30 günlük ve 90 günlük mortalite oranı en düşük grup-1'de (sırasıyla %1.9 ve %5.7) iken en yüksek grup-4'te (sırasıyla %31.1 ve %43.7) bulundu ( $p<0.01$ ).
9. Grup 1-3, grup 1-4 ve grup 2-4 arasında hem 30 günlük hem de 90 günlük mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla 30 günlük mortalite için  $p=.035$ ,  $p<0.01$ ,  $p=.021$ ; 90 günlük mortalite için  $p=.018$ ,  $p<0.01$ ,  $p=.002$ ).
10. 27 hastada (%13.1) hastane mortalitesi saptandı. Bu hastaların 7'sinde (%25.9) mortalite nedeni PTE idi. Gruplar arasında hastane mortalitesi oranı %1.9 ile en düşük grup-1'de iken %28.6 ile en yüksek grup-3'te idi ( $p=.004$ ).
11. Yeni ESC sınıflamasına düşük riskli hastalarda hastane mortalitesi görülmedi ( $p=.005$ ).
12. Hastaların %12.1'ine (25 hasta) trombolitik verildi. Bu hastaların 1'i grup-1'de, 3'ü grup-2'de, 21'i grup-4'te idi. Grup-3'te ise trombolitik verilen hasta olmadı ( $p=.001$ ).
13. Yeni ESC sınıflamasına yüksek riskli hastaların %41.6'sına trombolitik verilirken düşük riskli hastalara trombolitik verilmedi ( $p<0.01$ ).
14. Grup-1'deki hastaların 21'i (%40.4) ayaktan kriterleri karşılamadığından hastanede tedavi edildi. 31 hasta ise ayaktan tedavi edildi.
15. Grup-1'de ayaktan ve hastanede tedavi edilenler arasında 30 günlük mortalite, 90 günlük mortalite ve hastane mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dolayısıyla troponin negatif ve sPESI düşük riskli hastalar ayaktan güvenle tedavi edilebilir.
16. Ayaktan tedavi edilen hastalarda 30 günlük mortalite ve hastane mortalitesi görülmedi (sırasıyla  $p=.003$ ,  $p=.017$ ). 90 günlük mortalite oranı ise %3.2 olarak idi ( $p=.002$ ).

17. Sekonder sonlanım hem gruplar hem de yeni ESC sınıflamasına risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
18. Ekokardiyografide RVD varlığı 30 günlük mortalitede anlamlı bulunurken ( $p<0.01$ ) 90 günlük mortalitede anlamlı bulunmadı.
19. Hastaların %26.7'sinde (55 hasta) kanser saptandı. Buna karşın kanser varlığı mortalite ve sekonder sonlanımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
20. Kanser, grup-1'de ayaktan ve hastanede tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dolayısıyla düşük riskli hastalarda kanser varlığı SPESI skorlamasında gözardı edilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, Eijssvogel M, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. 2011;9:8p.
- [2] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2014;35:3033-73.
- [3] Arseven O. Pulmoner Tromboembolide Klinik ve Laboratuvar Bulguları, Tanı Yaklaşımı. In: M M, editor. *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir: SD Toraks Yayınları; 2001. p. 95-105.
- [4] Arseven O. Akut pulmoner embolizm. In: N THE, editor. *Göğüs hastalıkları acilleri*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000. p. 247-65.
- [5] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Seminars in vascular medicine*. 2001;1:27-37.
- [6] Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 2006;144:157-64.
- [7] Rosendaal F. Risk factors in venous thrombotic disease. *Thrombosis and Haemostasis - Stuttgart*. 1999;82:610-9.
- [8] Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*. 2002;162:1182-9.
- [9] Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*. 1975;17:259-70.
- [10] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000;83:657-60.
- [11] Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine*. 2011;171:831-7.



- [12] Kroger K, Kupper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vascular medicine (London, England)*. 2012;17:303-9.
- [13] Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Archives of internal medicine*. 2003;163:1711-7.
- [14] Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *The American journal of cardiology*. 2004;93:1197-9.
- [15] Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*. 2004;117:19-25.
- [16] Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA*. 2006;296:397-402.
- [17] Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 2001;345:165-9.
- [18] Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *American journal of surgery*. 1972;124:169-76.
- [19] van Langevelde K, Sramek A, Vincken PW, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013;98:309-15.
- [20] Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:235-49.
- [21] Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2000;21:1301-36.
- [22] Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108:2726-9.
- [23] Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*. 1992;101:163-71.
- [24] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.

- [25] Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, Ward VP, Kakkar VV. The Changing Pattern of Venous Thromboembolic Disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1996;26:65-71.
- [26] Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32:694-9.
- [27] Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87:575-9.
- [28] Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107:117-21.
- [29] Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of internal medicine*. 2006;166:458-64.
- [30] Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997;277:642-5.
- [31] Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmo, Sweden. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 1998;106:378-84.
- [32] Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Archives of internal medicine*. 1997;157:1665-70.
- [33] Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2004;292:1573-80.
- [34] Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gender medicine*. 2005;2:S18-S27.
- [35] Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *British journal of haematology*. 2010;149:824-33.
- [36] Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:1-7.
- [37] Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J*. 2004;81:166-71.
- [38] Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*. 2008;143:180-90.

- [39] McGehe WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Annals of internal medicine*. 1984;101:59-60.
- [40] Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114:e28-e32.
- [41] Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism Study: A Population-Based Study of the Clinical Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Journal of general internal medicine*. 2006;21:722-7.
- [42] Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 1998;129:997-1005.
- [43] Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama*. 1990;263:2753-9.
- [44] The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973;47:111-108.
- [45] Stein P, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan R, Hales C, Saltzman H, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85:462-8.
- [46] Oğuzülgen İK, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi*. 2003;4:236-41.
- [47] Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Annals of internal medicine*. 1983;98:891-9.
- [48] Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest Radiographs in Acute Pulmonary Embolism Results From the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000;118:33-8.
- [49] Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109:78-81.
- [50] Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2000;86:807-9, a10.
- [51] Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2005;25:843-8.

- [52] Van Belle A, Buller H, Huisman M, Huisman P, Kaasjager K, Kamphuisen P, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*. 2006;295:172-9.
- [53] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of internal medicine*. 2001;135:98-107.
- [54] Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Annals of internal medicine*. 2003;138:941-51.
- [55] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007;5:296-304.
- [56] Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *The Lancet*. 1999;353:190-5.
- [57] Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine*. 2006;144:165-71.
- [58] Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Archives of internal medicine*. 2001;161:92.
- [59] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism-Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and Haemostasis - Stuttgart*. 2000;83:416-20.
- [60] Kılıç T. Pulmoner Embolide Şiddet ve Prognozun Değerlendirilmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23:674-92.
- [61] Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2004;23:637-48.
- [62] Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2009;30:2493-537.

- [63] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2006;354:2317-27.
- [64] Alderson P. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 1987;13:S6-S10.
- [65] Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*. 1992;19:355-68.
- [66] Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *British Journal of Surgery*. 1961;48:475-89.
- [67] Cogo A, Lensing AWA, Wells P, Prandoni P, Büller HR. Noninvasive Objective Tests for the Diagnosis of Clinically Suspected Deep-Vein Thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1995;25:27-39.
- [68] Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179:615.
- [69] Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133:358-62.
- [70] Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clinics in chest medicine*. 2003;24:13-28.
- [71] Abakay O. Pulmoner tromboembolide guncel tani ve tedavi. (Turkish)=. *Journal of Clinical & Experimental Investigations / Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi*. 2013;4:6p.
- [72] Authors/Task Force M, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2014;35:3033-73.
- [73] Kearon C KS, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8 th Edition). *Chest*. 2008;133.
- [74] Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577-82.
- [75] Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, Decousus H, Laporte S, Epinat M, et al. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2007;131:223-9.

- [76] Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, Sing RF, Proctor MC, Becker D, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2006;17:449-59.
- [77] Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-52.
- [78] Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83:209-11.
- [79] Erkens PM, Gandara E, Wells P, Shen AY, Bose G, Le Gal G, et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8:2412-7.
- [80] Outpatient versus Inpatient Treatment for Patients with Acute Pulmonary Embolism: An International, Open-label, Randomised, Non-inferiority Trial: Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. *Lancet* 2011;378:41-8. *Journal of Emergency Medicine (0736-4679)*. 2011;41:1p.
- [81] Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can be treated as outpatients Commentary. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. 2010;8:2p.
- [82] Aujesky D, Mazzolai L, Hugli O, Perrier A. Outpatient treatment of pulmonary embolism. *Swiss medical weekly*. 2009;139:685-90.
- [83] Piran S, Le Gal G, Wells PS, Gandara E, Righini M, Rodger MA, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2013;132:515-9.
- [84] Kovacs MJ, Hawel JD, Rekman JF, Lazo-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8:2406-11.
- [85] Forgie MA, Rodger MA. Treatment of Venous Thromboembolism. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2014;311:12p.
- [86] Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8:1235-41.
- [87] Olsson CG, Bitzen U, Olsson B, Magnusson P, Carlsson MS, Jonson B, et al. Outpatient tinzaparin therapy in pulmonary embolism quantified with ventilation/perfusion scintigraphy. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2006;12:PI9-13.

- [88] Janjua M, Badshah A, Matta F, Danescu LG, Yaekoub AY, Stein PD. Treatment of acute pulmonary embolism as outpatients or following early discharge. A systematic review. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100:756-61.
- [89] Squizzato A, Galli M, Dentali F, Ageno W. Outpatient treatment and early discharge of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review. *The European respiratory journal*. 2009;33:1148-55.
- [90] Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2010;170:1383-9.
- [91] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41-8.
- [92] Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2012;141:916-22.
- [93] Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *The European respiratory journal*. 2011;37:762-6.
- [94] Ozsu S, Ozlu T. [Prognostic role of biomarkers and right ventricular dysfunction in pulmonary embolism]. *Tuberk Toraks*. 2012;60:86-91.
- [95] Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2005;26:2166-72.
- [96] Ozsu S, Kiris A, Bulbul Y, Oztuna F, Karaman K, Kutlu M, et al. Relationship between cardiac troponin-T and right ventricular Tei index in patients with hemodynamically stable pulmonary embolism: an observational study. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2012;12:659-65.
- [97] Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-7.
- [98] Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-8.
- [99] Zhu L, Yang YH, Wu YF, Zhai ZG, Wang C, National Project of the D, et al. Value of transthoracic echocardiography combined with cardiac troponin I in risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *Chinese medical journal*. 2007;120:17-21.

- [100] Agterof MJ, van Bladel ER, Schutgens RE, Snijder RJ, Tromp EA, Prins MH, et al. Risk stratification of patients with pulmonary embolism based on pulse rate and D-dimer concentration. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102:683-7.
- [101] Stein PD, Janjua M, Matta F, Alrifai A, Jaweesh F, Chughtai HL. Prognostic value of D-dimer in stable patients with pulmonary embolism. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17:E183-5.
- [102] Ozsu S, Karaman K, Mentese A, Ozsu A, Karahan SC, Durmus I, et al. Combined risk stratification with computerized tomography /echocardiography and biomarkers in patients with normotensive pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010;126:486-92.
- [103] Kohn CG, Mearns EL, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic Accuracy of Clinical Prediction Rules for Early Post-Pulmonary Embolism All-Cause Mortality: A Bivariate Meta-Analysis. *Chest*. 2014.
- [104] Ozsu S, Ozlu T, Senturk A, Ucar EY, Kirkil G, Kadioglu EE, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: results from Turkey Pulmonary Embolism Group (TUPEG) study. *Thrombosis research*. 2014;133:1006-10.
- [105] Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2013;42:134-44.
- [106] Vali Y, Ladwa R, Bailie E, Bennett J, Free C. Investigating and managing suspected pulmonary embolism in an outpatient setting: the Leicester experience. *Thorax*. 2014.
- [107] Zondag W, Hiddinga BI, Crobach MJ, Labots G, Dolsma A, Durian M, et al. Hestia criteria can discriminate high- from low-risk patients with pulmonary embolism. *The European respiratory journal*. 2013;41:588-92.
- [108] Ozsu S, Abul Y, Orem A, Oztuna F, Bulbul Y, Yaman H, et al. Predictive value of troponins and simplified pulmonary embolism severity index in patients with normotensive pulmonary embolism. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013;8:34.
- [109] Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Hakmei J, Doukky R. The Prognostic Value of Undetectable Highly Sensitive Cardiac Troponin I in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Chest*. 2014.
- [110] Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124:2716-24.
- [111] ÖNGEN G. PULMONER EMBOLİZM TANI ve TEDAVİSİ. *Sempozyum Dizisi*. 2010;69:9-31.



- [112] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788-830.
- [113] Konigsbrugge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thrombosis research*. 2014;133 Suppl 2:S39-43.
- [114] Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:2817-22.
- [115] Ozsu S, Ozlu T, Bulbul Y. [Pulmonary thromboembolism based on the Turkish national data]. *Tuberk Toraks*. 2009;57:466-82.
- [116] Monreal M, Trujillo-Santos J. Screening for occult cancer in patients with acute venous thromboembolism. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13:368-71.
- [117] Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9:1500-7.
- [118] Siragusa S, Arcara C, Malato A, Anastasio R, Valerio MR, Fulfaro F, et al. Home therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16 Suppl 4:iv136-9.
- [119] Font C, Carmona-Bayonas A, Fernandez-Martinez A, Beato C, Vargas A, Gascon P, et al. Outpatient management of pulmonary embolism in cancer: data on a prospective cohort of 138 consecutive patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014;12:365-73.